

— ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА —

DOI 10.25587/SVFU.2019.1(14).27471

УДК: 616.8-009:618.2

*В. А. Голоков, Н. А. Шнайдер, Т. Я. Николаева, Е. А. Голокова,
П. В. Москалева, Р. Ф. Насырова*

МЕЛАТОНИН И БЕРЕМЕННОСТЬ: НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ МАТЕРИ И ПЛОДА, УЧАСТИЕ В ФЕТАЛЬНОМ ПРОГРАММИРОВАНИИ (АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация. Интерес исследователей к мелатонину обусловлен его влиянием как на репродуктивное здоровье женщин – успешную овуляцию, зачатие, протекание беременности и родоразрешение, так и на здоровье плода и программирование его заболеваний после рождения. Мелатонин, синтезируемый в яичнике, участвует в созревании яйцеклетки, защищает от повреждающего действия свободных радикалов, способствует развитию желтого тела и образованию прогестерона. Нормальное циркадианное выделение мелатонина участвует в коррекции различных патологических состояний, возникающих во время беременности – нарушений сна, преэклампсии, пароксизмальных расстройств, HELLP-синдрома. На протяжении всей беременности мелатонин циркадианно проходит через плацентарный барьер, влияя на развитие и синхронизацию супрахиазмального ядра гипоталамуса у плода. Антиоксидантные свойства мелатонина позволяют оптимизировать репродуктивную физиологию беременных женщин, устраняя нежелательные окислительно-нитрозативные реакции в клетках яичников, матки и плаценты. Дефицит пинеальной и экстрапинеальной циркадианной секреции мелатонина в репродуктивные клетки, нарушение аксональной передачи и восприимчивости мелатониновых рецепторов в органах матери и плода приводят к развитию у них широкого спектра эндокринных, иммунных и вегетативных расстройств. Провоспалительная активность мелатонина обусловлена удалением токсичных видов кислорода и азота из клеток как путем непосредственного поглощения, так и путем их метаболизации в неактивные продукты, ограничением производства различных провоспалительных молекул (простаноидов, лейкотриенов, цитокинов). Анксиолитические и обезболивающие эффекты мелатонина реализуются через действие на опиоидные и эндорфин-рецепторы. Использование в акушерской практике экзогенного мелатонина позволяет контролировать родовую деятельность женщин, способствуя благоприятному родоразрешению. Благодаря подавлению окислительного стресса, мелатонин может корректировать асфиксию у новорожденных детей

ГОЛОКОВ Владислав Алексеевич – канд. мед. наук, врач-невролог женской консультации Перинатального центра ГБУ РС (Я) «ЯГКБ» Адрес: 677000, Россия, Якутск, ул. Стадухина 81/9. К/тел.: 8 (4112) 391733, 89247650226. E-mail: yamchik@inbox.ru

GOLOKOV Vladislav Alekseevich – Cand. Med. Sci, neurologist of the Women’s Clinic, Yakut City Clinical Hospital, Yakutia Region, 677000, Russia, Yakutsk, ul. Stadukhina, 81/9. E-mail: yamchik@inbox.ru

ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3. К/тел.: 89135354777. E-mail: nataliashnyder@gmail.com

SCHNIDER Natalia Alekseevna – Doc. Med. Sci., Professor, Leading Researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry of the Health Ministry of Russia, 192019, Russia, Saint-Petersburg, ul. Bekhtereva, 3. E-mail: nataliashnyder@gmail.com

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный Федеральный университет имени М. К. Аммосова». Адрес: 677000, Россия, Якутск, ул. Петра Алексеева 83 А. К/тел.: 89142661114. E-mail: tyanic@mail.ru

NIKOLAeva Tat'iana Iakovlevna – Doc. Med. Sci., Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-East Federal University, 677000, Russia, Yakutsk, ul. Petra Alekseeva, 83 A. E-mail: tyanic@mail.ru

и влиять на рост выживаемости. Вместе с тем нейрофизиологические, клинические, этические, диагностические и лечебные аспекты действия мелатонина на беременную женщину и ее плод еще недостаточно изучены. Роль мелатонина в акушерстве и гинекологии неясна и далека от разрешения. Все это делает данную проблему актуальной и перспективной для изучения.

Ключевые слова: мелатонин, нарушение сна, беременность, плод, циркадианный ритм, обзор.

V. A. Golokov, N. A. Schnider, T. Ia. Nikolaeva, E. A. Golokova, P. V. Moskaleva, R. F. Nasyrova

Melatonin and pregnancy: neurophysiology, influence on the pathological conditions of the mother and fetus, participation in fetal programming (Analysis of literature)

Abstract. The interest of researchers in melatonin is due to its influence both on the reproductive health of women – successful ovulation, conception, pregnancy and delivery – and fetal health and programming of its diseases after birth. Melatonin, synthesized in the ovary, is involved in the maturation of the egg, protects against damaging effects of free radicals, promotes the development of the yellow body and the formation of progesterone. Normal circadian release of melatonin is involved in the correction of various pathological conditions that arise during pregnancy – sleep disorders, pre-eclampsia, paroxysmal disorders, HELLP syndrome. Throughout the pregnancy, melatonin circadian passes through the placental barrier, affecting the development and synchronization of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus in the fetus. The antioxidant properties of melatonin make it possible to optimize the reproductive physiology of pregnant women, eliminating undesirable oxidation-nitrosation reactions in the cells of the ovaries, uterus and placenta. Deficiency of the pineal and extrapineal circadian secretion of melatonin into reproductive cells, the violation of axonal transmission and the susceptibility of melatonin receptors in the maternal and fetal organs, leads to the development of a wide range of endocrine, immune and vegetative disorders in them. The pro-inflammatory activity of melatonin is caused by the removal of toxic oxygen and nitrogen from cells both by direct absorption and by metabolizing them into non-reactive products, by limiting the production of various pro-inflammatory molecules (prostanoids, leukotrienes, cytokines). The anxiolytic and analgesic effects of melatonin are realized through the action on opioid μ - and β -endorphin receptors. The use of exogenous melatonin in obstetrical practice makes it possible to control labor activity in women, contributing to a favorable delivery. Melatonin is effective in correcting asphyxia in newborns due to suppression of oxidative stress and influence on survival growth. At the same time, the neurophysiological, clinical, ethical, diagnostic and therapeutic aspects of the action of melatonin on a pregnant woman and her fetus are still insufficiently studied. The role of melatonin in obstetrics and gynecology is not clear and far from being resolved. All this makes this problem relevant and promising for study.

Keywords: melatonin, sleep disorder, pregnancy, fetus, circadian rhythm, review.

ГОЛОКОВА Елена Александровна – врач-невролог отделения функциональной диагностики ГБУ РС (Я) «РБ № 2 – ЦЭМП». Адрес: 677005, Россия, Якутск, ул., Петра Алексеева, 83А. К/тел.: 89243699993. E-mail: ele-stars@mail.ru

GOLOKOVA Elena Alexandrovna – neurologist of the Department of Functional Diagnostics of the Republic Hospital, 677005, Russia, Yakutsk, ul. P. Alekseeva, 83A. E-mail: ele-stars@mail.ru

МОСКАЛЕВА Полина Викторовна – врач-ординатор, невролог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3. К/тел.: 8(812)670-78-14. E-mail: polina-moscaleva@yandex.ru

MOSKALEVA Polina Viktorovna –neurologist, V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry of the Health Ministry of Russia, 192019, Russia, Saint-Petersburg, ul. Bekhtereva, 3. E-mail: polina-moscaleva@yandex.ru

НАСЫРОВА Регина Фаритовна – психиатр, клинический фармаколог, доктор мед. наук, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3. К/тел.: 8(812)670-02-20. E-mail: nreginaf77@gmail.com

NASYROVA Regina Faritovna – psychiatrics, clinical pharmacologist, Doc. Med. Sci., Leading Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Research Center of Psychiatry of the Health Ministry of Russia, 192019, Russia, Saint-Petersburg, ul. Bekhtereva, 3. E-mail: nreginaf77@gmail.com

Введение

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой эндокринный гормон – индоламин, продуцируемый шишковидной железой (эпифизом) и экстрапинеальными органами, секретируемый циркадианно и выполняющий важные физиологические функции: регуляцию 24-часового цикла (бодрствование днем и сон ночью), индукцию сна, антиоксидантную, антиканцерогенную и противовоспалительную протекцию репродуктивной системы (матка, яичники) [1, 2]. Мелатонин был открыт в 1958 г. А. Б. Лернером. Возросший в последние годы интерес исследователей к мелатонину обусловлен его влиянием на репродуктивное здоровье женщин, когда нормальное циркадианное выделение данного гормона участвует в коррекции различных патологических состояний, возникающих во время беременности – диссомний, преэклампсии, пароксизмальных эклампсических расстройств [3]. Дефицит пинеальной и экстрапинеальной циркадианной секреции мелатонина в репродуктивные клетки, нарушение аксональной передачи и восприимчивости мелатониновых рецепторов в органах матери и плода приводят к развиту у них широкого спектра эндокринных, иммунных и вегетативных расстройств [4].

По данным R. J. Reiter et al. (2014), антиоксидантные свойства мелатонина позволяют оптимизировать репродуктивную физиологию беременных женщин, устраняя нежелательные окислительно-нитрозативные реакции в клетках яичников, матки и плаценты [5]. Благодаря антиоксидантным свойствам, мелатонин может быть полезен в коррекции HELLP-синдрома у беременных женщин, влияя на гемолиз, тромбоцитопению через редукцию окислительного повреждения [5]. Показана противовоспалительная активность мелатонина, обусловленная его свойствами удаления токсичных видов кислорода и азота из клеток, как путем непосредственного поглощения, так и путем их метаболизации в нереакционноспособные продукты вследствие снижения экспрессии генов и активности индуцируемой синтазы оксида азота и циклооксигеназы и ограничения производства различных провоспалительных молекул (простаноиды, лейкотриены). Кроме того, S. Shavali et al. (2005), M. Wilhelmsen et al. (2011), F. Esposito et al. (2010) выделили анксиолитические и обезболивающие эффекты мелатонина, посредством действия его на гамма-оксибутироновую кислоту (ГОМК), опиоидные μ - и β -эндорфин-рецепторы [6, 7, 8].

По данным H. Tamura et al. (2014), R.J. Reiter et al. (2013), использование в акушерской практике введения экзогенного мелатонина при одновременной стимуляции выработки эндогенного мелатонина позволяет контролировать родовую деятельность у женщин, способствуя благоприятному родоразрешению [9, 10]. Y. C. Chen et al. (2013) подчеркивают положительное влияние использования мелатонина в контроле естественного родоразрешения при отсутствии неблагоприятных побочных эффектов на состояние матери и плода [11]. R. J. Reiter et al. (2003) и V. Srinivasan et al. (2012) рекомендуют для родовозбуждения одновременное применение окситоцина и мелатонина, поскольку последний потенцирует действие первого, действуя с ним на сокращения матки синергично [12, 13], а P. Lago (2010) и E. Gitto et al. (2012) предлагают использовать мелатонин для премедикации с целью редукции болезненных сокращений миометрия [14, 15]. По мнению H. A. Mowafi, S. A. Ismail (2008), S. A. Ismail, H. A. Mowafi (2009), M. J. Taggart et al. (2012), S. K. Maitra et al. (2013), применение мелатонина в анестезиологической практике позволяет снизить дозировки необходимых для наркоза препаратов и обеспечить противовоспалительный эффект в послеоперационном периоде [16, 17, 18, 19].

F. Fulia et al. (2001) представили клинический опыт перорального применения мелатонина новорожденным детям с асфиксией, в результате чего был значительно подавлен окислительный стресс за счет снижения уровней малонового диальдегида и нитрата / нитрита в плазме, что повлияло на рост выживаемости [20]. В то же время R.J. Reiter et al. (2014), анализируя многогранное положительное влияние эффектов мелатонина на здоровье матери и плода, отсутствие токсичности, низкую представленность побочных эффектов и спектра противопоказаний, указывают на недостаточную выборку проведенных клинических исследований в популяции беременных женщин, этические вопросы и перспективы дальнейшего изучения с целью получения многочисленных убедительных сопоставимых данных о несомненной пользе применения мелатонина в акушерстве и гинекологии, превышающие все его потенциальные риски [21].

Целью настоящей работы является анализ современных данных по влиянию мелатонина на протекание беременности и участию его в коррекции патологических состояний у беременных женщин и плода.

Материалы и методы

Проведен поиск доступных полнотекстовых русскоязычных и англоязычных статей, отражающих результаты исследований по изучению роли мелатонина в протекании беременности и развитии плода, в отечественной (ELibrary.ru) и зарубежных (PubMed) базах данных по ключевым словам: мелатонин, нарушение сна, беременность, плод, циркадианный ритм, melatonin, sleep disorder, pregnancy, fetus, circadian rhythm. Глубина поиска 13 лет (2001-2014 гг.). Всего найдено 686 статей, из них цели настоящего исследования соответствовали – 77.

Результаты и обсуждение

Нейрофизиология мелатонина

Согласно данным N. Schlabritz-Loutsevitch et al. (2003), большая часть мелатонина секретируется из пинеалоцитов эпифиза и выделяется в кровь и ликвор, а меньшая – из митохондрий экстрапинеальных органов (половых желез, плаценты, матки, желудочно-кишечного тракта, почек, печени, легких, надпочечников, сердца, тимуса), также, попадая в биологические жидкости, оказывает паракринное и аутокринное влияние [22]. D. X. Tan et al. (2003) указывают, что мелатонин, продуцируемый экстрапинеально, в отличие от пинеального, поступает в кровь в незначительном количестве, оставаясь в органах [23]. По мнению Э.К. Айламазян с соавт. (2014), световая информация, регулирующая пинеальную и экстрапинеальную продукцию мелатонина, поступает от специализированной группы аксонов избранной популяции ганглиозных клеток сетчатки через ретиногипоталамический тракт в супрахиазматические ядра гипоталамуса [3]. Аксоны клеток супрахиазмального ядра выступают в смежные гипоталамические нейроны автономно, иннервируют вегетативное паравентрикулярное ядро, шишковидную железу, регулируя на молекулярном уровне циркадные ритмы всех органов посредством транскрипционной / трансляционной петли обратной связи, включающей в себя гены *Per1*, *Cry1*, *Cry2*, *Clock* и *Bmal1* [5]. Из таламуса сигналы идут в верхние цервикальные ганглии и затем по симпатическим норадренергическим путям достигают эпифиза [24].

Согласно гипотезе R.F. Casper et al. (2014), молекулярная основа циркадных колебаний в периферических тканях представляет внутриклеточную сеть, состоящую из положительных и отрицательных транскрипционно-поступательных контуров обратной связи, которые устанавливают циркадную ритмичность многих генов посредством циклической реакции рибонуклеиновой кислоты и белков [25].

Э.К. Айламазян и соавт. (2014) подчеркивают, что мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, которая путем гидроксирования (фермент триптофангидроксилаза) и декарбоксилирования (фермент 5-окситриптофандекарбоксилаза) превращается в серотонин с помощью ферментов N-ацетилтрансферазы и оксииндол-O-метилтрансферазы, а из серотонина – в мелатонин [3]. M. Pfeiffer et al. (2014) указывают, что секреция мелатонина, подчиненная контролю супрахиазмального ядра гипоталамуса, увеличивается вскоре после наступления темноты, а пики активности приходятся между 2 и 4 часами утра и постепенно снижаются во вторую половину ночи с подавлением в утреннее и дневное время [26]. Максимальный уровень мелатонина в эпифизе и крови человека наблюдается в середине ночи, а минимальный – в дневные часы; соотношение уровней ночного и дневного мелатонина составляет – 10-15 : 0 [27, 28]. C. Cajochen et al. (2003) указывают, что мелатонин, как ключевая молекула, связывает супрахиазмальное ядро гипоталамуса с периферическими органами и задает им циркадианный ритмический тон [29].

Молекула мелатонина обладает как гидрофильными, так и липофильными свойствами, поэтому легко проникает через любые биологические барьеры, поступая в капилляры, где 70 % мелатонина связывается с альбуминами [3]. Период полужизни мелатонина колеблется от 30 до 45 минут [30]. Мелатонин метаболизируется в печени и почках до 6-сульфатокси-мелатонина и ацетилсалициловой кислоты [31, 32].

Мелатониновые рецепторы и их связь с репродуктивной системой

По мнению M.L. Dubocovich (2007), C. Venegas et al. (2012), мелатонин оказывает регулирующее влияние на репродуктивные органы через связывание с рецепторами: мембранными (MT1 и MT2 с локализацией в хромосоме 4q35 и 11q21–22) и ядерными (ROR α) [31, 32]. Мелатониновые рецепторы выделены в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса (мембранные

белки-рецепторы, спаренные с гуанин-нуклеотид-связывающим G-белком), мозжечке, сетчатке, селезенке, печени, половых и молочных железах, матке, тимусе, желудочно-кишечном тракте, тромбоцитах и лимфоцитах, а при отсутствии рецепторов мелатонин действует на клетки путем модуляции цитоскелета и митотической функции через связывание с кальмодулином и как поглотитель свободных радикалов [33, 24]. D. Lanoix et al. (2008), M. El-Raey et al. (2011), K. Sakaguchi et al. (2013) указывают, что мононуклеарные цитотрофобласты и многоядерные синцитиобласты плаценты содержат классические трансмембранные MT1 и MT2-мелатониновые рецепторы и ферменты серотонин-N-ацетилтрансферазу и N-ацетилсеротонинметилтрансферазу, которые метаболизируют мелатонин из серотонина; кроме того, представительство мелатониновых рецепторов детектировано в яичниках, яйцеклетке, окружающих ее кучевых клетках с паракринными, аутокринными свойствами, апоптозу и обеспечивающими гомеостаз [34, 35, 36]. По мнению R. M. Slominski et al. (2012), L. Shi et al. (2013), мелатонин, оказывая влияние на рецепторы гипоталамус-гипофиз-половой системы, запускает регуляцию репродуктивных органов [37, 38].

Свойства мелатонина

По мнению D.X. Tan et al. (2003), R. Hardeland et al. (2012), A. Galano et al. (2013), мелатонин выступает как прямой акцептор свободных радикалов или косвенный антиоксидант (нейтрализатор токсичных свободных радикалов в организме беременной женщины и плода) в качестве своих метаболитов: циклического 3-гидроксимелатонина, N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамина и N1-ацетил-5-метоксикинурамина [23, 39, 40]. По данным H. Tamura et al. (2013), мелатонин, являясь высокоэффективным веществом с широким спектральным потенциалом, снижает окислительный стресс в яичниках, плаценте беременной женщины и ее плода через рецептор-зависимые и независимые процессы [41]. Эффективность мелатонина в отношении окислительного / нитрозативного стресса обусловлена его способностью проходить все морфологические барьеры (особенно гематоэнцефалический, плацентарный), получать доступ к основным сайтам генерации свободных радикалов (митохондрии) [32, 42].

По мнению R. J. Reiter et al. (2009), провоспалительная активность мелатонина обусловлена его свойствами удаления токсичных видов кислорода и азота из клеток, как путем непосредственного поглощения, так и путем их метаболизации в нереакционноспособные продукты путем снижения экспрессии генов и активности индуцируемой синтазы оксида азота и циклооксигеназы и ограничения производства различных провоспалительных молекул (простаноиды, лейкотриены, цитокины, и молекулы адгезии) [43]. Мелатонин также играет большую роль в циркадианной регуляции сна, метаболизме беременной женщины и развитии плода [5].

В целом, исследователи выделяют такие свойства мелатонина, как антиоксидантность и иммуномодуляция, играющие большое значение в репродуктивной функции человека [30, 39, 44, 41].

Влияние мелатонина на гормональный фон

По мнению Э.К. Айламазян и соавт. (2014), мелатонин, оказывая модулирующее влияние на функцию нейрогипофиза, способствует выделению окситоцина, вазопрессина и пролактина [3]. H. Tamura et al. (2008), M. El-Raey et al. (2011), C.C. Maganhin et al. (2013), S.K. Maitra et al. (2013) указывают, что мелатонин играет важную роль в продукции прогестерона и поддержании надлежащей функции фолликулов яичников [45, 35, 46, 47]. По данным P. Arthur et al. (2007), мелатонин в процессе беременности и родов работает однонаправленно с окситоцином, продукция которых возрастает в децидуальной ткани плаценты в третьем триместре беременности и непосредственно перед родами [48].

Значение мелатонина в овуляции и течении беременности

По мнению S.E. Voiculescu et al. (2014), мелатонин участвует в нормальном протекании беременности, начиная с развития яйцеклетки и заканчивая рождением ребенка [49]. Согласно данным H. Tamura et al. (2013), мелатонин, находясь в фолликулярной жидкости, обеспечивает протекцию яйцеклетки от окислительного повреждения, как в процессе ее созревания, так и в овуляцию [41]. По мнению Y. Nakamura et al. (2001), мелатонин продуцируется у беременной женщины пинеально и экстрапинеально яичниками и плацентой, а его уровень возрастает к 24-32 неделям гестации, достигая максимальных значений перед родами [50]. H. Tamura et al.

(2008) считают, что мелатонин важен в ранние сроки беременности для нормального развития и функционирования плаценты [45].

Мелатонин, синтезируясь в клетках цитотрофобласта и синцитиотрофобласта плаценты, оказывает на нее паракринное, аутокринное, интракринное, антиоксидантное влияния [51, 34]. Y. Kaneko et al. (2011) указывают, что из плаценты мелатонин секретируется в амниотическую жидкость, где происходит его антиоксидантное и противовоспалительное влияние [52].

A. Korkmaz et al. (2009), R. Milczarek et al. (2010), A. Galano et al. (2013), D. Lanoix et al. (2013), R.J. Reiter et al. (2013) указывают, что циркадианная секреция мелатонина определяет успешное течение беременности путем прямого поглощения образующихся при беременности свободных радикалов, стимуляции антиоксидантных ферментов и устойчивой защиты от свободнорадикального повреждения на клеточном и тканевом уровнях в единой системе мать–плацента–плод [53, 54, 40, 55, 10]. По мнению D.X. Tan et al. (2007), мелатонин как иммуномодулятор и регулятор сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза участвует в процессах имплантации, плацентации, морфо-функциональном развитии плаценты и сохранении ее нейро-эндокринно-иммунной функции, направленной на формирование и становление жизненно важных функциональных систем плода [56].

Влияние мелатонина на течение родового периода

По мнению J. Olcese et al. (2013), R.J. Reiter et al. (2013), ночной подъем уровня мелатонина вносит существенный вклад в развитие оптимальной родовой деятельности [57, 10]. По данным T. J. Vatish et al. (2010), начало родов чаще запускается поздней ночью или в ранние утренние часы, когда в крови детектируются пики повышенной концентрации мелатонина [58]. H. Tamura et al. (2008) отмечают, что в наступлении родов также важную роль играет повышение уровня мелатонина в тканях плода [45]. J.T. Sharkey et al. (2009, 2010) считают, что мелатонин, усиливая индуцированное окситоцином сокращение миометрия матки с участием протеинкиназы и белка-коннексина, паракринно-сенситизирует клетки миометрия к окситоцину, способствует синхронному сокращению гладкомышечных клеток и благоприятному родоразрешению [59, 60]. R. J. Reiter et al. (2013) указывают, что в послеродовом периоде уровень мелатонина значительно снижается, как в дневное, так и в ночное время суток [10].

Мелатонин и преэклампсия

По мнению D. Lanoix et al. (2012), при осложнении беременности преэклампсией у пациенток выявляется достоверное снижение продукции плацентарного мелатонина за счет изменения экспрессии и подавления активности участвующих в его синтезе ферментов, а также угнетения экспрессии MT1 и MT2-мелатониновых рецепторов [61]. Y. Nakamura et al. (2003) установлено, что при преэклампсии происходит снижение уровня ночного мелатонина в крови, числа MT1 и MT2-мелатониновых рецепторов и увеличение образования свободных радикалов в плаценте, являющихся биомаркерами в диагностике данного заболевания [62].

По данным R.J. Reiter et al. (2014), дефицит циклической секреции мелатонина приводит к развитию гестационной артериальной гипертензии и пароксизмальных экламптических расстройств [5]. По данным Y. Nakamura et al. (2001), при сравнении уровней мелатонина в сыворотке крови при нормально протекающей беременности и беременности, осложненной преэклампсией, установлено доминирование у последних более низких концентрацией ночного мелатонина [50]. S. Bouchlariotou et al. (2014) выявили снижение уровней ночного мелатонина у беременных с преэклампсией (до $48,4 \pm 24,7$ пг/мл) относительно уровней мелатонина при нормально протекающей беременности ($85,4 \pm 26,9$ пг/мл) [63]. Мелатонин, обладая антигипертензивными свойствами, способствует снижению артериального давления у беременных женщин с преэклампсией [64]. По мнению R.J. Reiter et al. (2014), мелатонин, благодаря его сильным антиоксидантным действиям (стимуляция антиоксидантных ферментов, продуцирование глутатиона и трипептида), уменьшает ишемию / реперфузию плаценты и способствует регрессу преэклампсии и таких ее симптомов, как гипертензия и пароксизмальные приступы [5].

Влияние мелатонина на плод

Во время беременности плод целиком зависит от влияния материнского мелатонина, так как его шишковидная железа полностью развивается только в послеродовом периоде, и этот процесс зависит от степени доношенности [1]. M. Novakova et al. (2010) указывают, что уже к середине гестационного срока у плода морфологически различимо супрахиазмальное ядро

гипоталамуса, которое начинает функционировать только в послеродовом периоде [65]. Поэтому R.J. Reiter et al. (2014) считают вопрос ритмического выделения фетального мелатонина открытым, а в этих условиях оставляют доминирующей гипотезу влияния на развитие плода материнского мелатонина [5].

В нервной и эндокринной системах плода выделены MT1 и MT2 мелатониновые рецепторы, связанные с G-белком, которые взаимодействуют с материнским мелатонином, поступающим через плаценту [66, 67]. Исследователями L. Thomas et al. (2002) выделены специфические места связывания материнского мелатонина с MT1 и MT2-мелатониновыми рецепторами плода: в коре почек, мозжечке, таламусе, гипоталамусе (супрахиазмальные ядра), стволе мозга (ядра черепно-мозговых нервов) [68].

По мнению A. Carrillo-Vico et al. (2013), R.J. Reiter et al. (2013), материнский мелатонин, благодаря способности подавлять экспрессию гена индуцибельной NO-синтазы, циклооксигеназы и ограничивать продукцию провоспалительных молекул (простаноидов, лейкотриенов, цитокинов), обеспечивает противовоспалительную протекцию плода [69, 70]. Материнский мелатонин является ключевым регулятором влияния окружающей среды на развивающийся плод путем действия на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) через ядерные рецепторы [71]. R. J. Reiter et al. (2014) указывают, что мелатонин, продуцируемый в яичнике, плаценте, амниотической жидкости, проходя все физиологические барьеры, проникает в эмбриональный кровоток и влияет на биологические ритмы плода, развитие органов и осуществляет его нейропротекцию, подавляя окислительный / нитрозативный стресс [5], играет ключевую роль в функциональном развитии центральной нервной системы (ЦНС) плода и формировании циркадных ритмов жизнедеятельности [72, 11].

По данным E. Gitto et al. (2013), дефицит мелатонина у беременной женщины приводит к снижению нейропротекции и внутриутробной задержке развития плода [73]. По мнению R. Hardeland et al. (2012), беременные женщины с нарушенной вследствие различных причин циклической выработкой мелатонина подвержены риску развития спонтанных выкидышей, преждевременных родов или развитию потомства с гиперактивностью, дефицитом внимания, аутизмом, ожирением, метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе [39].

R.J. Reiter et al. (2014) указывают, что в послеродовом периоде циркадианные функции продукции мелатонина проявляют свою активность к 9-12 недели жизни ребенка, поэтому важным является получение материнского мелатонина с грудным молоком [5].

Мелатонин в концепции эмбрионального программирования

По мнению S. Bouchlariotou et al. (2014), значение мелатонина в концепции эмбрионального программирования заключается в детекции его ночных уровней у беременных пациенток с клиническими проявлениями нарушений сна, гестационным сахарным диабетом, преэклампсией с целью прогнозирования рисков развития внутриутробной задержки плода [63].

Применение мелатонина во время беременности

R. J. Reiter et al. (2014) предлагают беременным женщинам с целью оптимизации регулярных циркадных ритмов и предотвращения нарушения выработки эндогенного мелатонина избегать сменной работы и яркого освещения в ночной период, особенно в течение последнего триместра беременности [5]. По мнению S. E. Voiculescu et al. (2014), экзогенный мелатонин, благодаря доступности и потенциальной пользе, превышающей риски от побочных эффектов (таких как чувство сердцебиения, агрессия, перепады настроения, тахикардия, тошнота, аллергические кожные реакции, усталость, снижение памяти, рассеянность, сонливость, головная боль, головокружение, акне, приливы, нарушение зрения), может быть показан к назначению беременным женщинам с нарушениями сна, преэклампсией, проявлениями ишемии плаценты [1]. В исследовании N. Mendez et al. (2012) показано, что экзогенное восполнение мелатонина у беременных женщин способствует регрессу нарушений сна, преэклампсии, задержке внутриутробного развития плода и нормализации уровня кортикостерона надпочечников [74].

R.J. Reiter et al. (2014) подчеркивает, что экзогенный мелатонин, благодаря антиоксидантным действиям, также может быть полезен в коррекции HELLP-синдрома у беременных женщин, влияя на гемолиз, тромбоцитопению через редукцию окислительного повреждения, но надо просчитывать все риски, оценивая каждую конкретную ситуацию [5].

По мнению Н. Tamura et al. (2008), применение мелатонина во время беременности снижает риск окислительного стресса клеток, как матери, так и плода, однако мелатонин считается безопасным в дозировках до 3 мг (когда повышает уровень эндогенного мелатонина в 20 раз от исходных значений) и при условиях краткосрочного приема [45].

Y. Okatani et al. (2008) установили, что мелатонин, улучшая экспрессию гена-рецептора плацентарного антиоксидантного фермента, нормализует протекание беременности и способствует рождению здоровых детей [75]. В результате лечения мелатонином переходной тяжелой асфиксии плода снижались окислительный стресс, перекисное окисление липидов, прекращалось образование гидроксильных радикалов внутри мозга плода и стабилизировался гематоэнцефалический барьер [76]. F. Fulia et al. (2001) описан клинический опыт перорального применения мелатонина новорожденным детям с асфиксией, в результате чего был значительно подавлен окислительный стресс за счет снижения уровней малонового диальдегида и нитрата / нитрита в плазме, что повлияло на увеличение выживаемости [20].

Однако R.J. Reiter et al. (2014) рекомендуют избегать назначения экзогенного мелатонина в поздние сроки беременным пациенткам, у которых в анамнезе отмечались преждевременные роды, так как мелатонин способствует усилению сократительной способности матки; кроме того, исследователи выделяют такие относительные противопоказания к использованию препарата, как артериальная гипо- и гипертензия, сахарный диабет, эпилепсия [5].

Применение мелатонина в родовом периоде

Y. Nakamura et al. (2001), R.J. Reiter et al. (2013) установили, что в условиях яркого искусственного освещения в акушерских стационарах в ночное время суток из-за подавления секреции эндогенного мелатонина снижается развитие регулярных маточных сокращений и возникает риск развития слабости родовой деятельности [50, 10]. С этим мнением согласны Э. К. Айламазян и соавт. (2014), которые акцентируют особое внимание на поддержание в акушерских стационарах низкого светового режима, необходимого для повышения эндогенной продукции мелатонина и потенцирования, таким образом, эффективного родоразрешения [3]. По мнению R. F. Casper, B. Gladanac (2014), модуляция спектрального состава искусственного света в родовых отделениях может помочь в улучшении циркадной адаптации мелатонина у беременных женщин к аберрантным световым воздействиям [25].

R.J. Reiter (2003), Y. C. Chen et al. (2013) подчеркивают положительное влияние использования мелатонина в акушерской практике при отсутствии неблагоприятных побочных эффектов на состояние матери и плода [12, 11]. По мнению Н. Tamura et al. (2014), уровень мелатонина, возрастая к родоразрешению в ночной период времени, способствует усилению сократительной способности матки; после родоразрешения уровень мелатонина матери возвращается к тем исходным позициям, которые были до беременности [9]. V. Srinivasan et al. (2012) рекомендуют при слабости родовой деятельности для родовозбуждения с применением окситоцина использовать дополнительно мелатонин, поскольку он синергично с окситоцином усиливает маточные сокращения [13]. R.J. Reiter et al. (2014) определяют синергическое действие мелатонина и окситоцина в стимулировании и поддержании сократительной способности матки, способствующей естественному родоразрешению: мелатонин, подобно окситоцину, способствует усилению родовой деятельности путем связывания с мелатонин-сайтами на мембранах миоэпителиальных клеток матки беременных женщин и стимулируя фосфолипазу C, протеинкиназу C и киназу миозина [5].

Согласно данным S. Shavali et al. (2005), M. Wilhelmsen et al. (2011), F. Esposito et al. (2010), мелатонин оказывает анксиолитический и обезболивающий эффекты через ГОМК, MT1 и MT2-мелатониновые рецепторы, опиоидные μ -рецепторы и β -эндорфины [6, 7, 8]. Э.Б. Арушанян и соавт. (2007) установили, что анксиолитический эффект мелатонина значительно превышает действие препаратов бензодиазепинового ряда [77]. P. Lago (2010), E. Gitto et al. (2012) предлагают использовать мелатонин для премедикации с целью редукции болезненных сокращений миоэпителиальной [14, 15]. По мнению Н. А. Mowafi, S.A. Ismail (2008), S.A. Ismail, H.A. Mowafi (2009), M.J. Taggart et al. (2012), S.K. Maitra et al. (2013), применение мелатонина в анестезиологической практике позволяет значительно снизить дозировку необходимых для наркоза препаратов и обеспечить анксиолитический и противовоспалительный эффекты в послеоперационном периоде [39, 17, 18, 28].

Заключение

Таким образом, влияние мелатонина на здоровье матери и плода многогранно и очевидно. Недостаточная изученность нейрофизиологических, клинических, диагностических и лечебных аспектов действия мелатонина на беременную женщину и ее плод убеждает в перспективности дальнейших исследований в данном направлении, решение этических сторон проблемы, накопление доказательной базы по использованию препарата в акушерстве и гинекологии.

Литература

1. Voiculescu, S.E. Role of melatonin in embryofetal development / S.E. Voiculescu, N. Zygouropoulos, C. D. Zahiu // *J. Med. Life*. – 2014. – V. 7, № 4. – P. 488-492.
2. Reiter, R. J. Melatonin / R. J. Reiter, D.X. Tan, A. Galano // *Exceeding Expectations Physiology (Bethesda)*. – 2014. – V. 29, № 5. – P. 325-333.
3. Айламазян, Э. К. Мелатонин: беременность и роды / Э.К. Айламазян, И. И. Евсюкова, И. М. Кветной // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2014. – Т. LXIII, № 2. – С. 67-77.
4. Rohr, U.D. Melatonin deficiencies in women / U. D. Rohr, J. Herold, V. Srinivasan // *Maturitas*. – 2002. – V. 41, № 1. – P. 85-104.
5. Reiter R. J. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology / R. J. Reiter, D. X. Tan, A. Korkmaz // *Hum. Reprod. Update*. – 2014. – V. 20, № 2. – P. 293-307.
6. Shavali, S., Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid / S. Shavali, B. Ho, P. Govitrapong // *Brain Res. Bul.* – 2005. – V. 64, № 6. – P. 471-479.
7. Wilhelmsen, M. Analgetic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies / M. Wilhelmsen, I. Amirian, R. J. Reiter // *J. Pineal. Res.* – 2011. – V. 51, № 3. – P. 270-277.
8. Esposito, F. Melatonin reduces hyperalgesia with inflammation / F. Esposito, I. Paterniti, E. Mazzon // *J. Pineal. Res.* – 2011. – V. 49, № 4. – P. 321-331.
9. Tamura, H. Melatonin and female reproduction / H. Tamura, A. Takasaki, T. Taketani // *J. Obst. Gynec. Res.* – 2014. – № 40. – P. 1-11.
10. Reiter, R. J. Melatonin: Peripheral Reproductive Organ Helth and Melatonin: Ready for Prime Time / R.J. Reiter, S. A. Rosales-Corral, L. C. Manchester // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – V. 14, № 4. – P. 7231-7272.
11. Chen, Y-C. Role of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies / Y-C. Chen, J. M. Sheen, M. M. Tiao // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – № 14. – P. 5380-5401.
12. Reiter, R. J. Melatonin: Clinical relevance / R.J. Reiter, D. X. Tan, L. C. Manchester // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 17, № 2. – P. 273-285.
13. Srinivasan V., Melatonin in antinociception: its therapeutic applications / V. Srinivasan, E. C. Lauterbach, K. Y. Ho // *Curr. Neuropharmacol.* – 2012. – V. 10, № 2. – P. 167-178.
14. Lago, P. Premedication for non emergency intubation in the neonate // *Minerva Pediatr.* – 2010. – V. 62, № 3. – P. 61-63.
15. Gitto, E. Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant / E. Gitto, S. Aversa, C. D. Salpietro // *J. Pineal Res.* – 2012. – № 52. – P. 291-295.
16. Mowafi, H. A., Ismail, S. A. Melatonin improves to urniquet tolerance an denhances postoperative an algesia in patient sreceiving intravenous regional anesthesia Melatonin: a potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation / H.A. Mowafi, S.A. Ismail // *Anesth. Analg.* – 2008. – V. 107, № 4. – P. 1422-1426.
17. Ismail S. A., Mowafi H. A. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia // *Anesth. Analg.* – 2009. – V. 108, № 4. – P. 1146-1151.
18. Taggart, M. J. Molecular pathways regulating contractility in rat uterus through late gestation and parturition / M.J. Taggart, H.A. Mowafi, S.A. Ismail, P. Arthur, B. Zielnik // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – V. 207, № 1. – P. 15-24.
19. Maitra, S. K. Melatonin: a potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation / S. K. Maitra, A. Chatteraj, S. Mukherjee // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2013. – № 181. – P. 215-222.
20. Fulia, F. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin / F. Fulia, E. Gitto, S. Cuzzocrea // *J. Pineal Res.* – 2001. – № 31. – P. 343-349.
21. Reiter, R. J. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction / R. J. Reiter, H. Tamura, D. X. Tan // *Fertil. Steril.* – 2014. – V. 102, № 2. – P. 321-332.
22. Schlabritz-Loutsevitch N., The human myometrium a satarget for melatonin / N. Schlabritz-Loutsevitch, N. Hellner, R. Middendorf // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 88, № 2. – P. 908-913.
23. Tan, D. X. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin 23 / D. X. Tan, L. C. Manchester, R. Hardeland // *J. Pineal. Res.* – 2003. – № 34. – P. 75-78.

24. Беспятых, А. Ю. Мелатонин: теория и практика / А.Ю. Беспятых [и др.]. – М.: Медпрактика, 2009. – 100 с.
25. Casper, R. F., Gladanac, B. Introduction: circadian rhythm and its disruption: impact on reproductive function / R. F. Casper, B. Gladanac // *Fertil. Steril.* – 2014. – V. 102, № 2. – P. 319-320.
26. Pfeiffer, M. The endogenous melatonin (MT) signal facilitates reentrainment of the circadian system to light-induced phase advances by acting upon MT2 receptors / M. Pfeiffer, A. Rauch, H. W. Korf // *Chronobiol. Int.* – 2012. – V. 29, № 4. – P. 415-429.
27. Анисимов, В.Н. Мелатонин: роль в организме и применение в клинике / В.Н. Анисимов. – СПб.: Система, 2007. – 40 с.
28. Maitra, S. K. Melatonin in preoperative medicine: Current perspective / S. K. Maitra, D. K. Baidya, P. Khanna // *J. Anaesth.* – 2013. – V. 7, № 3. – P. 315-321.
29. Cajochen, C. Role of Melatonin in the Regulation of Human Circadian Rhythms and Sleep / C. Cajochen, K. Krauchi, A. Wirz-Justice // *Journal of Neuroendocrinology.* – 2003. – № 15. – P. 432-437.
30. Macchi, M. M., Bruce, J. N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin / M. M. Macchi, J. N. Bruce // *Frontiers in Neuroendocrinology.* – 2004. – V. 25, № 3-4. – P. 177-195.
31. Dubocovich, M. L. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation / M. L. Dubocovich // *Sleep. Med.* – 2007. – V. 8, № 3. – P. 34-42.
32. Venegas, C. Extrapineal melatonin analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations / C. Venegas, J. A. Garcia, G. Escames // *J. Pineal. Res.* – 2012. – V. 52, № 2. – P. 217-227.
33. Sanchez-Barcelo, E. N. The human myometrium as a target for melatonin / E. N. Sanchez-Barcelo, N. Hellner, R. Middendorf // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 88, № 2. – P. 908-913.
34. Lanoix, D. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors / D. Lanoix, H. Beghdadi, J. Lafond // *Fertil. and Steril.* – 2008. – V. 102, № 2. – P. 50-60.
35. El-Raey, M. Evidence of melatonin synthesis in the cumulus oocyte complexes and its role in enhancing oocyte maturation in vitro in cattle / M. El-Raey, M. Geshi, T. Somfai // *Mol. Reprod. Dev.* – 2011. – № 78. – P. 250-262.
36. Sakaguchi, K. The rat oocyte synthesizes melatonin / K. Sakaguchi, M.T. Itoh, N. Takahashi // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2013. – № 25. – P. 674-682.
37. Slominski, R. M. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distributions and functions / R.M. Slominski, R. J. Reiter, N. Schlabritz-Loutsevitch // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – V. 351, № 2. – P. 152-166.
38. Shi, L. Melatonin and hypothalamic-pituitary-gonadal axis / L. Shi, N. Li, L. Bo // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – V. 20, № 15. – P. 2017-2031.
39. Hardeland, R. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling / R. Hardeland, J. A. Madrid, D. X. Tan // *J. Pineal Res.* – 2012. – V. 52, № 2. – P. 139-166.
40. Galano, A. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK, AMK / A. Galano, D. X. Tan, R. J. Reiter // *J. Pineal Res.* – 2013. – № 54. – P. 245-257.
41. Tamura, H. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle / H. Tamura, A. Takasaki, T. Taketani // *Endocr. J.* – 2013. – № 60. – P. 1-13.
42. Tan, D. X. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes / D.X. Tan, L. C. Manchester, S. A. Rosales-Corral // *J. Pineal. Res.* – 2013. – № 54. – P. 127-138.
43. Reiter R. J., Melatonin and reproduction revisited / R.J. Reiter, D. X. Tan, L. C. Manchester // *Biol. Reprod.* – 2009. – № 81. – P. 445-456.
44. Boden M. J., Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring / M. J. Boden, T. J. Varcoe, D. J. Kennaway // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2013. – V. 113, № 3. – P. 387-397.
45. Tamura H., Melatonin and pregnancy in the human / H. Tamura, Y. Nakamura, M. P. Terron // *J. Reproductive Toxicology.* – 2008. – V. 25, № 3. – P. 291-303.
46. Maganhin, C. C. Effects of melatonin on ovarian follicles / C. C. Maganhin, L. F. Fuchs, R. S. Simoes // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – V. 166, № 2. – P. 178-184.
47. Maitra, S. K. Melatonin: a potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation / S. K. Maitra, A. Chatteraj, S. Mukherjee // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2013. – № 181. – P. 215-222.
48. Arthur, P. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium channel sensitization? / P. Arthur, M. J. Taggart, B. F. Mitchell // *Front. Biosci.* – 2007. – V. 12, № 1. – P. 619-633.
49. Voiculescu, S. E. Role of melatonin in embryo fetal development / S. E. Voiculescu, N. Zygouropoulos, C. D. Zahiu // *J. Med. Life.* – 2014. – V. 7, № 4. – P. 488-492.
50. Nakamura, Y. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy / Y. Nakamura, H. Tamura, S. Kashida // *J. Pineal Res.* – 2001. – V. 30, № 1. – P. 29-31.
51. Iwasaki, K. Melatonin as a local regulator of human placental function / K. Iwasaki, K. Nakazawa, J. Sakai // *J. Pineal. Res.* – 2005. – V. 39, № 3. – P. 261-265.

52. Kaneko Y., Human amniotic epithelial cells express melatonin receptor NT1, but not melatonin receptor MT2: A new perspective on neuroprotection / Y. Kaneko, T. Hayashi, S. Yu // *J. Pineal. Res.* – 2011. – V. 50, № 3. – P. 272-280.
53. Korkmaz A., Melatonin, an established antioxidant worthy of clinical use / A. Korkmaz, R. J. Reiter, T. Topal // *Mol. Med.* – 2009. – V. 15, № 1-2. – P. 43-50.
54. Milczarek, R. Melatonin enhances antioxidant action of alpha-tocopherol and ascorbate against NADPH and iron-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria / R. Milczarek, A. Hallmann, E. Sokolowska // *J. Pineal. Res.* – 2010. – V. 49, № 2. – P. 149-155.
55. Lanoix D., Melatonin: the watchdog of villous trophoblast homeostasis against hypoxia / reoxygenation-induced oxidative stress and apoptosis / D. Lanoix, A. A. Lacasse, R. J. Reiter // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – V. 38, № 1-2. – P. 35-45.
56. Tan, D. X. One molecule, many derivatives: an ever end in interaction melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? / D. X. Tan, L. C. Manchester, M. P. Terron // *J. Pineal. Res.* – 2007. – V. 42, № 1. – P. 28-42.
57. Olcese, J. Melatonin and the circadian timing of human parturition / J. Olcese, S. Lozier, C. Paradise // *Reprod. Sci.* – 2013. – V. 20, № 2. – P. 168-174.
58. Vatish, T. J. Diurnal variation is lost in Preterm delivers before 28 weeks of gestation / T.J. Vatish, P. J. Steer, A. M. Blanks // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 107. – P. 1145-1148.
59. Sharkey, J. T. Melatonin Synergizes with Oxytocin to Enhance Contractility of Human Myometrial Smooth Muscle Cells / J. T. Sharkey, R. Puttaramu, R. Word // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – V. 94, № 2. – P. 421-427.
60. Sharkey, J. T. Melatonin Sensitizes Human Myometrial Cells to Oxytocin in a Protein Kinase Ca / Extracellular-Signal Regulated Kinase-Dependent Manner / J.T. Sharkey, C. Cable, J. Olcese // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – V. 95, № 6. – P. 2902-2908.
61. Lanoix, D. Melatonin: the smartkiller: the human trophoblast as a model / D. Lanoix, A. A. Lacasse, R. J. Reiter // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – V. 348, № 1. – P. 1-11.
62. Nakamura, Y., Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production / Y. Nakamura, H. Tamura, H. Tamayama // *Fertil. Steril.* – 2003. – № 80. – P. 1012-1016.
63. Bouchlariotou, S. Melatonin secretion is impaired in women with preeclampsia and abnormal circadian blood pressure rhythm. Renal Failure / S. Bouchlariotou, V. Liakopoulos, M. Giannopoulou // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2014. – V. 36, № 7. – P. 1001-1007.
64. Lanoix, D. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy / D. Lanoix, P. Guerin, C. Vaillancourt // *J. Pineal. Res.* – 2012. – № 53. – P. 417-425.
65. Novakova, M. Exposure of pregnant rats to restricted feeding schedule synchronizes the SCN clocks of their fetuses under constant light but not under a light-dark regime / M. Novakova, M. Sladek, A. Sumova // *J. Biol. Rhythms.* – 2010. – № 25. – P. 350-360.
66. Rizzo, P. Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial / P. Rizzo, E. Raffone, V. Benedetto // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – 14. – P. 55.
67. Zlotos, D. P. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: Ligands, Models, Oligomers, and Therapeutic Potential / D. P. Zlotos, R. Jockers, E. Cecon // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57, № 8. – P. 3161-3185.
68. Thomas, L. Melatonin receptors in human fetal brain: 2-[(125)I] iodomelatonin binding and MT1 gene expression / L. Thomas, C. C. Purvis, J. E. Drew // *J. Pineal. Res.* – 2002. – V. 33, № 4. – P. 218-224.
69. Carrillo-Vico, A. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system / A. Carrillo-Vico, J. M. Guerrero, P. J. Lardone // *Endocrine.* – 2005. – V. 27, № 2. – P. 189-200.
70. Mauriz, J. L. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives / J. L. Mauriz, P. S. Collado, C. Veneroso // *J. Pineal. Res.* – 2013. – V. 54, № 1. – P. 1-14.
71. Irmak, M. K. Melatonin seems to be a mediator that transfers the environmental stimuli to oocytes for inheritance of adaptive changes through epigenetic inheritance system / M. K. Irmak, T. Topal, S. Oter // *Medical Hypotheses.* – 2005. – № 2. – P. 1138-1143.
72. Евсюкова, И. И. Особенности циклической организации сна и продукции мелатонина у здоровых доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития. / И.И. Евсюкова, О. В. Ковальчук-Ковалевская, Н. А. Маслянюк // *Физиол. человека.* – 2013. – № 39 (6). – С. 63-71.
73. Gitto, E. Protective Role of Melatonin in Neonatal Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* / E. Gitto, L. Marseglia, S. Manti // Article ID 980374. – 2013.
74. Mendez, N. Timed Maternal Melatonin Treatment Reverses Circadian Disruption of the Fetal Adrenal Clock Imposed by Exposure to Constant Light / N. Mendez, L. Abarzua-Catalan, N. Vilches // *PLoS One.* – 2012. – V. 7, № 8. – e42713.

75. Okatani Y., Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term / Y. Okatani, K. Okamoto, K. Hayashi // *J. Pineal. Res.*—2008. — № 25. — P. 129-134.
76. Yawno, T. Mechanisms of melatonin induced protection in the brain of late gestation fetal sheep in response to hypoxia / T. Yawno, M. Castillo-Melendez, G. Jenkin // *Dev. Neurosci.* — 2012. — № 34. — P. 543-551.
77. Арушанян, Э. Б. Сравнительная оценка антистрессорной активности эпифизарного гормона мелатонина и диазепамы / Э. Б. Арушанян, Э. Б. Бейер, А. С. Булгакова // *Экспер. клин. фармакол.* — 2007. — Т. 70, № 6. — С. 9-12.

References

- Voiculescu S. E., Zygouropoulos N., Zahiu C. D. Role of melatonin in embryo fetal development // *J. Med. Life.*— 2014. — V. 7, № 4. — P. 488-492.
- Reiter R. J., Tan D.X., Galano A. Melatonin // *Exceeding Expectations Physiology (Bethesda).* — 2014. — V. 29, № 5. — P. 325-333.
- Ajlamazian E. K., Evsyukova I. I., Kvetnoj I. M. Melatonin: beremennost' i rody // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* — 2014. — Т. LXIII, № 2. — S. 67-77.
- Rohr U. D., Herold J., Srinivasan V. Melatonin deficiencies in women // *Maturitas.* — 2002. — V. 41, № 1. — P. 85-104.
- Reiter R. J., Tan D. X., Korkmaz A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology // *Hum. Reprod. Update.* — 2014. — V. 20, № 2. — P. 293-307.
- Shavali S., Ho B., Govitrapong P. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid // *Brain Res. Bul.* — 2005. — V. 64, № 6. — P. 471-479.
- Wilhelmsen M., Amirian I., Reiter R. J. Analgetic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies // *J. Pineal. Res.* — 2011. — V. 51, № 3. — P. 270-277.
- Esposito F., Paterniti I., Mazzon E. Melatonin reduces hyperalgesia with inflammation // *J. Pineal. Res.* — 2011. — V. 49, № 4. — P. 321-331.
- Tamura H., Takasaki A., Taketani T. Melatonin and female reproduction // *J. Obst. Gynec. Res.* — 2014. — № 40. — P. 1-11.
- Reiter R. J., Rosales-Corral S. A., Manchester L. C. Melatonin: Peripheral Reproductive Organ Health and Melatonin: Ready for Prime Time // *Int. J. Mol. Sci.* — 2013. — V. 14, № 4. — P. 7231-7272.
- Chen Y-C., Sheen J. M., Tiao M. M. Role of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies // *Int. J. Mol. Sci.* — 2013. — № 14. — P. 5380-5401.
- Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C. Melatonin: Clinical relevance // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — V. 17, № 2. — P. 273-285.
- Srinivasan V., Lauterbach E. C., Ho K. Y. Melatonin in antinociception: its therapeutic applications // *Curr. Neuropharmacol.* — 2012. — V. 10, № 2. — P. 167-178.
- Lago P. Premedication for non emergency intubation in the neonate // *Minerva Pediatr.* — 2010. — V. 62, № 3. — P. 61-63.
- Gitto E., Aversa S., Salpietro C. D. Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant // *J. Pineal Res.* — 2012. — № 52. — P. 291-295.
- Mowafi H. A., Ismail S. A. Melatonin improves to urniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia Melatonin: a potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation // *Anesth. Analg.* — 2008. — V. 107, № 4. — P. 1422-1426.
- Ismail S. A., Mowafi H. A. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia // *Anesth. Analg.* — 2009. — V. 108, № 4. — P. 1146-1151.
- Taggart M. J., Arthur P., Zielnik B. Molecular pathways regulating contractility in rat uterus through late gestation and parturition // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — V. 207, № 1. — P. 15-24.
- Maitra S. K., Chattoraj A., Mukherjee S. Melatonin: a potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation // *Gen. Comp. Endocrinol.* — 2013. — № 181. — P. 215-222.
- Fulia F., Gitto E., Cuzzocrea S. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin // *J. Pineal Res.* — 2001. — № 31. — P. 343-349.
- Reiter R. J., Tamura H., Tan D. X. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction // *Fertil. Steril.* — 2014. — V. 102, № 2. — P. 321-332.
- Schlabritz-Loutsevitch N., Hellner N., Middendorf R. The human myometrium a satarget for melatonin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — V. 88, № 2. — P. 908-913.
- Tan D. X., Manchester L. C., Hardeland R. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin // *J. Pineal. Res.* — 2003. — № 34. — P. 75-78.

24. Bespyatykh A. Iu. [i dr.]. Melatonin: teoriya i praktika. – M.: Medpraktika. – 2009. – 100 s.
25. Casper R. F., Gladanac B. Introduction: circadian rhythm and its disruption: impact on reproductive function // *Fertil. Steril.* – 2014. – V. 102, № 2. – P. 319-320.
26. Pfeffer M., Rauch A., Korf H. W. The endogenous melatonin (MT) signal facilitates reentrainment of the circadian system to light-induced phase advances by acting upon MT2 receptors // *Chronobiol. Int.* – 2012. – V. 29, № 4. – P. 415-429.
27. Anisimov V. N. Melatonin: rol' v organizme i primeneniye v klinike. – Spb.: Sistema. – 2007. – 40 s.
28. Maitra S. K., Baidya D. K., Khanna P. Melatonin in preoperative medicine: Current perspective // *J. Anaesth.* – 2013. – V. 7, № 3. – P. 315-321.
29. Cajochen C., Krauchi K., Wirz-Justice A. Role of Melatonin in the Regulation of Human Circadian Rhythms and Sleep // *Journal of Neuroendocrinology.* – 2003. – № 15. – P. 432-437.
30. Macchi M. M., Bruce J. N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin // *Frontiers in Neuroendocrinology.* – 2004. – V. 25, № 3-4. – P. 177-195.
31. Dubocovich M. L. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation // *Sleep. Med.* – 2007. – V. 8, № 3. – P. 34-42.
32. Venegas C., Garcia J. A., Escames G. Extrapineal melatonin analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations // *J. Pineal. Res.* – 2012. – V. 52, № 2. – P. 217-227.
33. Sanchez-Barcelo E. N., Hellner N., Middendorf R. The human myometrium as a target for melatonin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 88, № 2. – P. 908-913.
34. Lanoix D., Beghdadi H., Lafond J. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors // *Fertil. and Steril.* – 2008. – V. 102, № 2. – P. 50-60.
35. El-Raey M., Geshi M., Somfai T. Evidence of melatonin synthesis in the cumulus oocyte complexes and its role in enhancing oocyte maturation in vitro in cattle // *Mol. Reprod. Dev.* – 2011. – № 78. – P. 250-262.
36. Sakaguchi K., Itoh M. T., Takahashi N. The rat oocyte synthesizes melatonin // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2013. – № 25. – P. 674-682.
37. Slominski R. M., Reiter R. J., Schlabritz-Loutsevitch N. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distributions and functions // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – V. 351, № 2. – P. 152-166.
38. Shi L., Li N., Bo L. Melatonin and hypothalamic-pituitary-gonadal axis // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – V. 20, № 15. – P. 2017-2031.
39. Hardeland R., Madrid J. A., Tan D. X. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling // *J. Pineal. Res.* – 2012. – V. 52, № 2. – P. 139-166.
40. Galano A., Tan D. X., Reiter R. J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK, AMK // *J. Pineal. Res.* – 2013. – № 54. – P. 245-257.
41. Tamura H., Takasaki A., Taketani T. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle // *Endocr. J.* – 2013. – № 60. – P. 1-13.
42. Tan D. X., Manchester L. C., Rosales-Corral S. A. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes // *J. Pineal. Res.* – 2013. – № 54. – P. 127-138.
43. Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C. Melatonin and reproduction revisited // *Biol. Reprod.* – 2009. – № 81. – P. 445-456.
44. Boden M. J., Varcoe T. J., Kennaway D. J. Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2013. – V. 113, № 3. – P. 387-397.
45. Tamura H., Nakamura Y., Terron M. P. Melatonin and pregnancy in the human // *J. Reproductive Toxicology.* – 2008. – V. 25, № 3. – P. 291-303.
46. Maganhin C. C., Fuchs L. F., Simoes R. S. Effects of melatonin on ovarian follicles // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – V. 166, № 2. – P. 178-184.
47. Maitra S. K., Chatteraj A., Mukherjee S. Melatonin: a potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2013. – № 181. – P. 215-222.
48. Arthur P., Taggart M. J., Mitchell B. F. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium channel sensitization? // *Front. Biosci.* – 2007. – V. 12, № 1. – P. 619-633.
49. Voiculescu S. E., Zygouropoulos N., Zahu C. D. Role of melatonin in embryo fetal development // *J. Med. Life.* – 2014. – V. 7, № 4. – P. 488-492.
50. Nakamura Y., Tamura H., Kashida S. Changes of serum melatonin level and its relationship to fetoplacental unit during pregnancy // *J. Pineal. Res.* – 2001. – V. 30, № 1. – P. 29-31.
51. Iwasaki K., Nakazawa K., Sakai J. Melatonin as a local regulator of human placental function // *J. Pineal. Res.* – 2005. – V. 39, № 3. – P. 261-265.
52. Kaneko Y., Hayashi T., Yu S. Human amniotic epithelial cells express melatonin receptor NT1, but not melatonin receptor MT2: A new perspective on neuroprotection // *J. Pineal. Res.* – 2011. – V. 50, № 3. – P. 272-280.

53. Korkmaz A., Reiter R. J., Topal T. Melatonin, an established antioxidant worthy of clinical use // *Mol. Med.* – 2009. – V. 15, № 1-2. – P. 43-50.
54. Milczarek R., Hallmann A., Sokolowska E. Melatonin enhances antioxidant action of alpha-tocopherol and ascorbate against NADPH and iron-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria // *J. Pineal. Res.* – 2010. – V. 49, № 2. – P. 149-155.
55. Lanoix D., Lacasse A. A., Reiter R. J. Melatonin: the watchdog of villous trophoblast homeostasis against hypoxia / reoxygenation-induced oxidative stress and apoptosis // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – V. 38, № 1-2. – P. 35-45.
56. Tan D. X., Manchester L. C., Terron M. P. One molecule, many derivatives: an ever end in interaction melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? // *J. Pineal. Res.* – 2007. – V. 42, № 1. – P. 28-42.
57. Olcese J., Lozier S., Paradise C. Melatonin and the circadian timing of human parturition // *Reprod. Sci.* – 2013. – V. 20, № 2. – P. 168-174.
58. Vatish T. J., Steer P. J., Blanks A. M. Diurnal variation is lost in Preterm deliveries before 28 weeks of gestation // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 107. – P. 1145-1148.
59. Sharkey J. T., Puttaramu R., Word R. Melatonin Synergizes with Oxytocin to Enhance Contractility of Human Myometrial Smooth Muscle Cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – V. 94, № 2. – P. 421-427.
60. Sharkey J. T., Cable C., Olcese J. Melatonin Sensitizes Human Myometrial Cells to Oxytocin in a Protein Kinase Ca / Extracellular-Signal Regulated Kinase-Dependent Manner // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – V. 95, № 6. – P. 2902-2908.
61. Lanoix D., Lacasse A. A., Reiter R. J. Melatonin: the smartkiller: the human trophoblast as a model // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – V. 348, № 1. – P. 1-11.
62. Nakamura Y., Tamura H., Tamayama H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production // *Fertil. Steril.* – 2003. – № 80. – P. 1012-1016.
63. Bouchlariotou S., Liakopoulos V., Giannopoulou M. Melatonin secretion is impaired in women with preeclampsia and abnormal circadian blood pressure rhythm. *Renal Failure // Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2014. – V. 36, № 7. – P. 1001-1007.
64. Lanoix D., Guerin P., Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy // *J. Pineal. Res.* – 2012. – № 53. – P. 417-425.
65. Novakova M., Sladek M., Sumova A. Exposure of pregnant rats to restricted feeding schedule synchronizes the SCN clocks of their fetuses under constant light but not under a light-dark regime // *J. Biol. Rhythms.* – 2010. – № 25. – P. 350-360.
66. Rizzo P., Raffone E., Benedetto V. Effect of the treatment with myo inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – 14. – P. 55.
67. Zlotos D. P., Jockers R., Cecon E. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: Ligands, Models, Oligomers, and Therapeutic Potential // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57, № 8. – P. 3161-3185.
68. Thomas L., Purvis C. C., Drew J. E. Melatonin receptors in human fetal brain: 2-[(125)I] iodomelatonin binding and MT1 gene expression // *J. Pineal. Res.* – 2002. – V. 33, № 4. – P. 218-224.
69. Carrillo-Vico A., Guerrero J. M., Lardone P. J. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system // *Endocrine.* – 2005. – V. 27, № 2. – P. 189-200.
70. Mauriz J. L., Collado P. S., Veneroso C. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives // *J. Pineal. Res.* – 2013. – V. 54, № 1. – P. 1-14.
71. Irmak M. K., Topal T., Oter S. Melatonin seems to be a mediator that transfers the environmental stimuli to oocytes for inheritance of adaptive changes through epigenetic inheritance system // *Medical Hypotheses.* – 2005. – № 2. – P. 1138-1143.
72. Evsiukova I. I., Koval'chuk-Kovalevskaia O. V., Maslianiuk N. A. Osobennosti tsiklicheskoj organizacii sna i produkcii melatonina u zdorovykh donoshennykh novorozhdennykh detei s zaderzhkoi vnutritrobnogo razvitiia // *Fiziol. cheloveka.* – 2013. – № 39 (6). – S. 63-71.
73. Gitto E., Marseglia L., Manti S. Protective Role of Melatonin in Neonatal Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* // Article ID 980374. – 2013.
74. Mendez N., Abarzua-Catalan L., Vilches N. Timed Maternal Melatonin Treatment Reverses Circadian Disruption of the Fetal Adrenal Clock Imposed by Exposure to Constant Light // *PLoS One.* – 2012. – V. 7, № 8. – e42713.
75. Okatani Y., Okamoto K., Hayashi K. Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term // *J. Pineal. Res.* – 2008. – № 25. – P. 129-134.
76. Yawno T., Castillo-Melendez M., Jenkin G. Mechanisms of melatonin induced protection in the brain of late gestation fetal sheep in response to hypoxia // *Dev. Neurosci.* – 2012. – № 34. – P. 543-551.
77. Arushanyan E. B., Bejer E. B., Bulgakova A. S. Sravnitel'naya ocenka antistressornoj aktivnosti epifizarnogo gormona melatonina i diazepam // *Eksper. klin. farmakol.* – 2007. – T. 70, № 6. – S. 9-12.