

Синтез мелатонина и оценка его участия в функционировании женской репродуктивной системы

А.М. Ичмелян✉, <https://orcid.org/0009-0001-4320-1406>, ichmelyan@rambler.ru

Л.Ю. Давидян, <https://orcid.org/0000-0002-1049-1830>, dlana2009@mail.ru

А.Ю. Богдасаров, <https://orcid.org/0009-0007-9032-7662>, azat-01@mail.ru

Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

Резюме

Введение. Репродуктивная система женщины встроена в сложную структуру нейроэндокринных и метаболических взаимоотношений. Мелатонин считается одним из ключевых факторов паракринной регуляции, участвует в регуляции основного обмена и репродукции путем избирательного взаимодействия с естественными лигандами, мембранными и клеточными рецепторами.

Цель. Обобщить современные научно доказанные сведения о влиянии мелатонина на организм и женскую репродуктивную систему.

Материалы и методы. Для подготовки обзора были использованы следующие базы данных: PubMed, Medline, eLIBRARY.RU, cyberleninka.ru, а также сайты издательств Springer и Elsevier.

Результаты. В течение суток в организме вырабатывается около 30 мкг мелатонина, из которых 80% синтезируется ночью. Было установлено, что существует система часовых генов (Period и Timeless) и кодируемых ими белков, зависящих от длительности светлого и темного периода суток, определяющих хронобиологические изменения всего организма. Основным синтез мелатонина не имеет фотопериодичности и постоянно осуществляется во всех периферических тканях организма. Мелатонин имеет множество изоформ, что обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, различия в регуляции экспрессии рецепторов как в отдельных тканях, так и в процессе развития и старения организма.

Известными в настоящее время генами, определяющими пути синтеза мелатонина, являются AA-NAT (арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза), DDC (AADC), ASMT, MTNR1A, MTNR1 (рецепторы 1A и 1B MT) и GPR50 (рецептор 50, связанный с G-белком), кодирующие как синтезирующие ферменты, так и три основных рецептора мелатонина. Генетические мутации синтеза мелатонина приводят к снижению его уровня и активируют фермент 5-гидрокситриптофангидроксилазу, результатом чего является снижение синтеза серотонина и дофамина. Соотношение и количество нейротрансмиттеров определяют нейропсихическое состояние человека и влияют на все оси, регулирующие метаболизм и репродукцию.

Заключение. В репродуктивной системе мелатонин участвует в развитии и старении половой системы, патогенезе эндометриоза, синдрома поликистозных яичников, бесплодии, фолликулогенезе, оплодотворении, имплантации, развитии гестационного сахарного диабета, ожирения, предменструального и климактерического синдрома.

Ключевые слова: мелатонин, синтез, женская репродуктивная система, метаболизм, генетическое кодирование ферментов

Для цитирования: Ичмелян АМ, Давидян ЛЮ, Богдасаров АЮ. Синтез мелатонина и оценка его участия в функционировании женской репродуктивной системы. *Медицинский совет*. 2025;19(17):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2025-445>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Synthesis of melatonin and evaluation of its participation in the functioning of the female reproductive system

Albert M. Ichmelyan✉, <https://orcid.org/0009-0001-4320-1406>, ichmelyan@rambler.ru

Liana Yu. Davidyan, <https://orcid.org/0000-0002-1049-1830>, dlana2009@mail.ru

Azat Yu. Bogdasarov, <https://orcid.org/0009-0007-9032-7662>, azat-01@mail.ru

Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract

Introduction. A woman's reproductive system is embedded in a complex structure of neuro-endocrine and metabolic relationships. Melatonin is considered one of the key factors of paracrine regulation, participates in the regulation of basal metabolism and reproduction through selective interaction with natural ligands, membrane and cellular receptors.

Aim. To summarize modern scientifically proven information about the effect of melatonin on the body and the female reproductive system.

Materials and methods. The following databases were used to prepare the review: PubMed, Medline, eLIBRARY.RU, cyberleninka.ru, as well as the websites of Springer and Elsevier publishers.

Results. During the day, the body produces about 30 micrograms of melatonin, of which 80% is synthesized at night. It was found that there is a system of clock genes (Period and Timeless) and proteins encoded by them, depending on the duration

of the light and dark period of the day, determining chronobiological changes in the entire organism. The main synthesis of melatonin does not have photoperiodicity and is constantly carried out in all peripheral tissues of the body. Melatonin has many isoforms, which ensures the selectivity of its interaction with natural ligands, differences in the regulation of receptor expression, both in individual tissues and in the process of development and aging of the body.

Currently known genes determining the pathways of melatonin synthesis are AA-NAT (arylalkylamine-N-acetyltransferase), DDC (AADC), ASMT, MTNR1A, MTNR1 (MT receptors 1A and 1B) and GPR50 (G protein-coupled receptor 50) encoding both synthesizing enzymes and the three main melatonin receptors. Genetic mutations of melatonin synthesis lead to a decrease in its level and activate the enzyme 5-hydroxytryptophanhydroxylase, which results in a decrease in the synthesis of serotonin and dopamine. The ratio and number of neurotransmitters determine the neuropsychic state of a person and affect all axes regulating metabolism and reproduction.

Conclusion. In the reproductive system, melatonin is involved in the development and aging of the reproductive system, the pathogenesis of endometriosis, polycystic ovary syndrome, infertility, folliculogenesis, fertilization, implantation, gestational diabetes mellitus, obesity, the development of premenstrual and menopausal syndrome.

Keywords: melatonin, synthesis, female reproductive system, metabolism, genetic coding of enzymes

For citation: Ichnelyan AM, Davidyan LYu, Bogdasarov AYU. Synthesis of melatonin and evaluation of its participation in the functioning of the female reproductive system. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(17):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-445>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивная система женщины встроена в сложную структуру нейроэндокринных и метаболических взаимоотношений. На современном этапе развития науки возможно исследование содержания тех или иных биологических веществ, оказывающих комплексное влияние на функционирование всего организма. Пристальное внимание к (MT) обусловлено его определяющим влиянием на обменные процессы, происходящие в человеческом организме. В этом контексте мелатонин (MT) вышел за рамки хронобиологии и в настоящее время признан одним из ключевых паракринных регуляторов, влияющим на фундаментальные процессы организма, такие как базовый метаболизм и репродуктивная функция [1]. Действие MT реализуется через сложную систему изоформ, мембранных и ядерных рецепторов, что обеспечивает высокую избирательность и тканеспецифичность эффектов.

Цель – обобщить современные научно доказанные сведения о влиянии мелатонина на организм и женскую репродуктивную систему.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки обзора были использованы следующие базы данных: PubMed, Medline, eLIBRARY.RU, cyberleninka.ru, а также сайты издательств Springer и Elsevier.

РЕЗУЛЬТАТЫ

C.S. Pittendrigh, основываясь на ранних работах Принстонского университета (Нью-Джерси, США), сформулировал обобщающие положения биоритмологии: циркадные ритмы являются врожденными, эндогенными, самостоятельными колебаниями; они существуют автономно на всех уровнях организации [2].

Впоследствии все эти положения были подтверждены. Было установлено, что в течение суток в организме

вырабатывается около 30 мкг MT, из которых 80% синтезируется ночью. Максимальное количество MT секретируется с двух часов ночи до четырех утра [3, 4].

В 2017 г. американским ученым Michael W. Young, Jeffrey C. Hall и Michael Rosbash была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины «за открытие молекулярных механизмов контроля циркадных ритмов» [5]. На модели плодовой мушки *Drosophila melanogaster* исследователями было установлено, что существует система часовых генов (Period и Timeless) и кодируемых ими белков, зависящих от длительности светлого и темного периода суток, определяющих хронобиологические изменения всего организма. В процессе проведенного исследования удалось воссоздать полный цикл реакций, которые позволяют клетке с помощью авторегуляции вести свой собственный внутренний отсчет времени. Более того, путем преобразования Period и Timeless возможно изменение клеточных «биологических часов». Таким образом, MT является универсальным эндогенным синхронизатором.

В процессе проведения исследований выяснилось, что основной синтез мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамиин, MT) не имеет фотопериодичности и постоянно осуществляется в периферических тканях организма. Было установлено, что MT имеет множество изоформ, что обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, различия в регуляции экспрессии рецепторов как в отдельных тканях, так и в процессе развития и старения организма [6, 7].

Синтез MT осуществляется в коже, сетчатке глаза, мозжечке, тканях дыхательной системы, печени, почках, кишечнике, надпочечниках, тимусе, щитовидной и поджелудочной железах, желчном пузыре, внутреннем ухе, каротидном теле, яичниках, плаценте, эндометрии, эндотелии, APUD, репродуктивной и нейроиммунноэндокринной системе. Кроме того, выделено присутствие MT в неэндокринных клетках (тучные клетки, НК-клетки, лейкоциты, тромбоциты, эндотелиоциты, эозинофилы,

гистиоциты) [8–10]. Производство основного пула МТ в периферических тканях подтверждает его роль в локальной паракринной и аутокринной регуляции.

Известными в настоящее время генами, определяющими пути синтеза МТ, являются AA-NAT (арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза), DDC (AADC), ASMT, MTNR1A, MTNR1 (рецепторы 1A и 1B МТ) и GPR50 (рецептор 50, связанный с G-белком), кодирующие как синтезирующие ферменты, так и три основных рецептора МТ [11]. Генетические мутации синтеза МТ, в частности DDC (AADC), по данным ряда исследователей, приводят к снижению не только уровня МТ, но еще и активности фермента 5-гидрокситриптофангидроксилазы, результатом чего является снижение синтеза серотонина и дофамина. Соотношение и количество последних, в свою очередь, определяет нейropsychическое состояние человека и отражается практически на всех осях, регулирующих метаболизм, в т. ч. и репродуктивной [12]. Таким образом, генетически обусловленный дисбаланс МТ напрямую влияет на нейropsychический статус и все метаболические оси, включая репродуктивную, создавая предпосылки для развития широкого спектра патологий.

Отметим, что центральная продукция МТ (эпифизом) имеет фотопериодичность и обуславливает выраженный контраст между дневными и ночными уровнями синтеза МТ.

Было установлено, что 80% циркулирующего в крови МТ путем пассивной диффузии сразу поступает из пинеалоцитов эпифиза в кровоток. Период полураспада МТ составляет около 30 мин. Около 90% мелатонина выделяется с мочой в форме 6-сульфатоксимелатонина (aMT6s) [13].

Доказано, что МТ влияет на активность генов в супрахизматическом ядре гипоталамуса и в *pars tuberalis* гипофиза. Фотопериодическая информация, переключаясь в супрахизматическом ядре гипоталамуса, поступает через ряд звеньев к эпифизу. Система работает по принципу обратной связи, и МТ ограничивает ритмичность и метаболические процессы в этих ядрах [14].

При помощи МТ происходит координация физиологической и поведенческой адаптации человеческого организма к геофизическим суткам и сезонным изменениям в окружающей среде. Кроме того, достоверно установлено, что МТ необходим для осцилляции аутокринного и паракринного клеточного сигнала, в т. ч. в репродуктивной оси [15].

Реализация антиоксидантного, иммуномодулирующего и других эффектов осуществляется на клеточном уровне посредством мембранных и ядерных рецепторов МТ, а также за счет непосредственного взаимодействия МТ с отдельными соединениями, в частности со свободными радикалами.

По данным L. Liu, N. Labani, E. Seson, эффекты МТ зависят либо от химических свойств самого МТ как поглотителя свободных радикалов, либо от связывания МТ с белками-мишенями. Авторами установлено, что более 15 белков, включая рецепторы (MT₁, MT₂, Mel1c, CAND2, ROR, VDR), ферменты (белки QR2, MMP-9, пепсин, PP2A, PR-10), поры (mtPTP), транспортеры (PEPT1/2, Glut1) и другие белки (HBS, CaM, тубулин, калретикулин), взаимодействуют с МТ на субнанолярных уровнях [16].

Таким образом, циркадианная система состоит из следующих компонентов: светочувствительных нейронов

сетчатки и ретиногипоталамического тракта; внутреннего циркадианного осциллятора; сигнальных путей, по которым информация передается от центрального регулятора к периферическим генераторам ритмов; периферических генераторов ритмов – часовых генов и белков в периферических клетках.

J. Hall и M. Rosbash, обобщив имеющиеся результаты исследования и функции МТ, предложили современную модель обратной отрицательной регуляции, которая определяет следующие процессы:

1. Формирование циркадного биологического ритма, включая несколько часовых генов (Per1, Per2, Nampt, CLOCK, BMAL1) [17].
2. Участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (CLOCK, BMAL1, PER1, 2, 3) [18].
3. Регуляция процессов нейродегенерации (болезнь Альцгеймера), развитие депрессии (TIM, SIRT, BMAL1, CRY, CLOCK, NPAS2).
4. Нарушение сна (BMAL1, Per, TIM, CRY).
5. Заболевания, ассоциированные с циркадными генами Per1, 2, 3 (старение, хроническое воспаление, инсулинорезистентность, СД2) [19, 20].

Исследования последних лет показывают, что на усиление выработки МТ влияет отсутствие света, прием препаратов, содержащих триптофан, никотиновую кислоту, витамин B6, кальций, магний, антидепрессанты. Повышению уровня МТ в сыворотке крови способствует прием низкокалорийных продуктов [21].

Подавлению синтеза МТ способствует прием противовоспалительных препаратов, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, а также употребление кофеина, курение и алкоголь в вечернее время суток [22].

МТ осуществляет свою функцию посредством мембранных рецепторов MT1 и MT2, присутствующих практически во всех тканях человеческого организма и связанных с G-белком [23]. G-белок, в свою очередь, состоит из трех компонентов: эффекторного белка, гетеродимерного G-белка и рецептора, связанного с G-белком.

Внеклеточные сигнальные молекулы МТ связываются с одним из мембранных рецепторов МТ (MT-1 или MT-2), который, в свою очередь, активирует рецептор, связанный с G-белком (последний располагается на внутренней поверхности плазматической мембраны). Далее G-белок активирует (или иногда ингибирует) эффекторный белок, посредством которого в клетке распространяется сигнал. Отметим, что внутриклеточно могут экспрессироваться десятки рецепторов, связанных с G-белком, более шести G-белков и десятки эффекторов. Каждый рецептор регулирует один или несколько G-белков, и каждый G-белок регулирует несколько эффекторов, и каждое взаимодействие имеет различную скорость и эффективность [24].

Y. Suofu et al. установили, что центральные компоненты сигнальной системы GPCR, состоящей из MT1, связанного с ним G-белка и β-аррестина, находятся в митохондриях нейронов. Авторами указано, что лиганд МТ синтезируется исключительно в матриксе митохондрий и высвобождается органеллой, активирующей путь передачи сигнала MT1 в митохондриях, ингибируя опосредованное стрессом

высвобождение цитохрома С и активацию каспазы. В эксперименте на мышах авторами было показано, что митохондриальная сверхэкспрессия МТ 1 уменьшает ишемическое повреждение головного мозга, что подтвердило митохондриальный механизм GPCR, способствующий нейропротекторному действию МТ [24].

Таким образом, к эффекторам, активность которых регулируется G-белком, относятся внутриклеточные сигнальные молекулы, вызывающие активацию ферментов, образующих или разрушающих вторичные эффекторные белки: аденилатциклазу, фосфодиэстеразу циклоГМФ, фосфолипазу C-β, фосфатидилинозитол-3-киназу, протеинкиназы, ионные каналы (K⁺, Ca²⁺) и, вероятно, транспортные мембранные белки.

Все вышеописанное обуславливает изменения тканей на клеточном уровне, формируя их архитектуру и физиологическую функцию.

В литературе последних лет имеется несколько публикаций и описаний фундаментальных научных исследований, касающихся возрастных аспектов изменения уровней МТ.

В экспериментальном исследовании О.В. Жуковой были подробно рассмотрены эффекты МТ в отношении процессов старения и продолжительности жизни. Проведенный эксперимент на животных свидетельствовал о том, что длительная стимуляция эпифиза в условиях постоянной темноты независимо от сроков начала воздействия (с ante- или постнатального периода), как и применение экзогенного МТ, замедляет процесс старения. Автором было доказано, что пожизненная световая депривация (с антенатального периода развития) тормозит овуляторный цикл. Автором в процессе работы был использован лузиндол (селективный антагонист рецепторов МТ), при помощи которого было доказано, что блокада МТ-рецепторов способствует ускоренному старению репродуктивной системы, сокращению продолжительности жизни и преждевременной смерти экспериментальных животных. Кроме того, было доказано нефропротекторное действие экзогенного МТ и замедление наступления возрастных нарушений водно-солевого обмена при использовании различных доз экзогенного МТ [25].

Возрастное снижение пиков секреции МТ связывают с нейроэндокринными последствиями для репродуктивной и иммунной системы, имеются доказательства канцерогенеза (в частности, рака молочной железы) и нарушения циркадных ритмов с возникновением структурных изменений в органах репродуктивной системы [26, с. 82–90].

Помимо репродуктивной оси, многими исследованиями доказано участие МТ в регуляции сердечно-сосудистой системы посредством генов CLOCK, BMAL1, Per1, 2, 3 [27, 28]; развитии депрессии и нейродегенерации посредством изменения в генах TIM, SIRT, BMAL1, CRY, CLOCK, NPAS2; процессах старения, хронического воспаления, инсулинорезистентности и развития СД2, которые ассоциируются с циркадными генами Per1, 2, 3, а также ожирения, булимии и расстройств пищевого поведения [29–32].

Заслуживают внимания исследования влияния МТ на сосудистый эндотелий, изменения которого определяют множественные патологические состояния, такие как

гипертония, метаболические нарушения, гестационные осложнения (плацентарную недостаточность, развитие преэклампсии) [33].

В экспериментальной работе на животных Т. Nakao, Н. Morita было установлено, что МТ и агонист МТ рамелтеон восстанавливает выработку активных форм кислорода и фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS – Ser1177) при повреждении эндотелия сосудов избыточным ангиотензином-2, что обосновывает профилактическое применение МТ при риске развития патологии эндотелия сосудов, в т. ч. при высоком риске развития преэклампсии [34].

Что касается репродуктивной системы, то большинство исследований, связанных с МТ, посвящено участию последнего в развитии и старении половой системы [25], имеются сведения об участии МТ в патогенезе эндометриоза и СПКЯ [35]. Проведены исследования, касающиеся фолликулогенеза, оплодотворения и имплантации, а также патологических симптомов в предменструальном и климактерическом периоде [36, 37].

В отдельных работах показано, что бесплодие, обусловленное нарушением гормональной регуляции, сопровождается снижением или десинхронизацией синтеза МТ [15].

В вопросах вынашивания и особенностей течения беременности также имеются данные об участии МТ, в частности, в развитии гестационного сахарного диабета [38]. Доказано, что МТ участвует в глюконеогенезе и влияет на уровень инсулина, способствуя созданию наиболее оптимального режима энергетического обмена в условиях низкой секреции и высокой чувствительности к инсулину в ночные часы. При снижении или десинхронизации синтеза МТ в период беременности энергетический баланс нарушается, что сопровождается развитием ожирения, инсулинорезистентности, нарушением толерантности к глюкозе. Указанные нарушения связывают с ингибированием цАМФ- и цГМФ-зависимых путей и/или избыточной активностью эффекторных механизмов, связанных с G-белком, – GPR50-рецепторов [39].

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ накопленных сведений о влиянии МТ на репродуктивную систему позволяет выделить несколько критических точек приложения МТ в репродуктологии. Во-первых, это процессы развития, старения и общей патологии, поскольку МТ участвует в процессах становления и инволюции репродуктивной системы. Как было указано выше, блокада его рецепторов ускоряет старение и сокращает продолжительность жизни. Его роль прослеживается в патогенезе таких распространенных состояний, как эндометриоз и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Во-вторых, МТ оказывает влияние на все этапы репродукции. Несмотря на то что данные о прямом влиянии на секрецию ЛГ и овуляцию остаются противоречивыми, убедительно показано, что его антиоксидантный эффект защищает ооциты от окислительного стресса, улучшая их качество [40, 41]. В то же время доказано положительное влияние физиологических доз эндогенного МТ на

секрецию хорионического гонадотропина и дополнительной метаболической поддержки ооцитов и формирование бластоцисты [42, 43]. Как показано выше, МТ улучшает качество эмбрионов и способствует успешной имплантации, положительно влияя на секрецию хорионического гонадотропина и обеспечивая метаболическую поддержку, и, наконец, нарушения синтеза или десинхронизация циркадных ритмов МТ часто сопровождают бесплодие, особенно связанное с эндокринными нарушениями. Отметим, что одной из наиболее изученных областей является роль МТ в развитии гестационного сахарного диабета (ГСД), поскольку МТ участвует в глюконеогенезе и модулирует чувствительность к инсулину. Его дефицит или нарушение ритма секреции препятствует энергетическому балансу, приводя к инсулинорезистентности, ожирению и нарушению толерантности к глюкозе, вероятно, через механизмы, связанные с GPR50-рецепторами. Кроме того, МТ демонстрирует протективный эффект на сосудистый эндотелий, что обосновывает его потенциальное применение для профилактики преэклампсии. И наконец, вопросы, касающиеся использования МТ в протоколах ЭКО, являются перспективным, но дискуссионным направлением. В пилотных исследованиях на небольшом количестве пациенток были получены противоречивые результаты в показателях частоты наступления клинической беременности и вопросах эффективности дозы эндогенного МТ [40]. В то же время есть убедительные данные о его

положительном воздействии на качество ооцитов и формирование бластоцисты, что делает его многообещающим адъювантным средством для метаболической поддержки в циклах ВРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные лабораторные возможности исследования содержания МТ и путей его синтеза позволяют оценить роль МТ в патогенезе тех или иных функциональных и тканевых изменений и, что немаловажно, изыскать новые пути коррекции патологических состояний.

В настоящее время одним из перспективных направлений является поиск путей улучшения результатов программ вспомогательных репродуктивных технологий, в связи с чем дальнейшее исследование эффектов МТ на репродуктивную ось значимо и перспективно. Понимание многогранной роли мелатонина открывает новые пути для патогенетической коррекции широкого спектра гинекологических и репродуктивных нарушений: от синдрома поликистозных яичников и эндометриоза до профилактики осложнений беременности и управления возраст-ассоциированными изменениями репродуктивной системы. 

Поступила / Received 21.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2025

Принята в печать / Accepted 19.09.2025

Список литературы / References

- Васендин ДВ. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;3(55):171–178. Режим доступа: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/171-178.pdf>. Vasendin DV. Biomedical effects of melatonin: some results and prospects of studying. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;3(55):171–178. (In Russ.) Available at: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/171-178.pdf>.
- Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Ann Rev Physiol*. 1993;55(1):17–54. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.55.030193.000313>.
- Качурина МС, Зайнетдинова ЛФ, Куренков ЕЛ. Влияние мелатонина на процессы клеточного обновления при генитальном эндометриозе. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(2). Режим доступа: <https://s.science-education.ru/pdf/2018/2/27452.pdf>. Kachurina MS, Zaynetdinova LF, Kurenkov EL. Melatonin influence on the processes of cell renewal in genital endometriosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(2). (In Russ.) Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2018/2/27452.pdf>.
- Зыбина НН, Тихомирова ОВ. Нарушение секреции мелатонина и эффективности заместительной терапии при расстройствах сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4-2):92–98. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184292>. Zyбина NN, Tikhomirova OV. Disturbances in melatonin secretion and the efficacy of replacement therapy in sleep disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184292>.
- Путилов А. Лауреаты нобелевской премии 2017 по физиологии или медицине – Дж. Холл, М. Росбаш, М. Янг. *Природа*. 2018;(1):81–88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ymkbbdx>. Putilov AA. 2017 Nobel Prize Laureates in Physiology or Medicine: Jeffrey Hall, Michael Rosbash and Michael Young. *Prirada*. 2018;(1):81–88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ymkbbdx>.
- Хабаров СВ, Стерликова НА. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;29(3):17–31. Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2022/22B3.pdf>. Khabarov SV, Sterlikova NA. Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;29(3):17–31. (In Russ.) Available at: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2022/22B3.pdf>.
- 2022;29(3):17–31. (In Russ.) Available at: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2022/22B3.pdf>.
- Seson E, Oishi A, Jokers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signaling in the context of systemic bias. *Brit J. Pharmacol*. 2018;175(16):3263–3280. <https://doi.org/10.1111/bph.13950>.
- Москалева ПВ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Ассоциация полиморфизмов генов DDC (AADC), AANAT и ASMT, кодирующих ферменты синтеза мелатонина, с риском развития психоневрологических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):151–157. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041151>. Moskaleva PV, Shnyder NA, Nasyrova RF. Association of polymorphic variants of DDC (AADC), AANAT and ASMT genes encoding enzymes for melatonin synthesis with the higher risk of neuropsychiatric disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):151–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041151>.
- Джериева ИС, Бровкина СС, Решетников ИБ, Комурджянц МС, Зибарев АЛ, Тищенко ЮВ, Куркиева ФТ. Роль мелатонина и его рецепторов в регуляции метаболических процессов. *Главный врач Юга России*. 2022;(4):61–64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-melatonina-i-ego-retseptorov-v-regulyatsii-metabolicheskikh-protsessov/viewer>. Dzherieva IS, Brovkina SS, Reshetnikov IB, Komurdzhants MS, Zibarev AL, Tishchenko YV, Kurkueva FT. The role of melatonin and its receptors in the regulation of metabolic processes. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2022;(4):61–64. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-melatonina-i-ego-retseptorov-v-regulyatsii-metabolicheskikh-protsessov/viewer>.
- Бакшеев ВЛ, Коломоец НМ. Мелатонин: место в системе нейроморальной регуляции у человека. Часть 2. *Клиническая медицина*. 2011;89(2):8–13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/nultzl>. Bakshiev VI, Kolomoets NM. Melatonin: its role in the system of neuromoral regulation in man. Part 2. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2011;89(2):8–13. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/nultzl>.
- Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Diaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC et al. Extrpineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(16):2997–3025. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>.
- Jonsson L, Junggren E, Bremer A, Pedersen S, Landen M, Turesson K et al. Screening of melatonin-related gene mutations in patients with autism spectrum disorders. *BMC Med Genomics*. 2010;3:10. Available at: <https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1755-8794-3-10>.

13. Москалева ПВ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Ассоциация полиморфизмов генов DDC (AADC), AANAT и ASMT, кодирующих ферменты синтеза мелатонина, с риском развития психоневрологических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):151–157. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041151>.
Moskaleva PV, Shnayder NA, Nasyrova RF. Association of polymorphic variants of DDC (AADC), AANAT and ASMT genes encoding enzymes for melatonin synthesis with the higher risk of neuropsychiatric disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):151–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041151>.
14. Коновалов СС, Полякова ВО, Дробинцева АО, Кветной ИМ, Кветная ТВ, Линькова НС. Мелатонин: возможность анализа маркера возраст-ассоциированной патологии в буккальном эпителии и моче. *Клиническая медицина*. 2017;95(2):136–139. <http://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-2-136-139>.
Konovalov SS, Polyakova VO, Drobintseva AO, Kvetnoy IM, Kvetnaia TV, Linkova NS. Melatonin: the possibility to analyse the marker of age-related pathology in the buccal epithelium and urine. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(2):136–139. (In Russ.) <http://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-2-136-139>.
15. Романчук НР, Пятин ВФ. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты. *Бюллетень науки и практики*. 2019;5(7):71–85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>.
Romanchuk NP, Pyatin VF. Melatonin: neurophysiological and neuroendocrine aspects. *Bulletin of Science and Practice*. 2019;5(7):71–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>.
16. Андреева ЕН, Абсатарова ЮС. Нарушения мелатонинового статуса в гинекологической практике: патогенетические аспекты и терапевтические возможности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):48–53. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206148>.
Andreeva EN, Absatarova YuS. Melatonin status disorders in gynecological practice: pathogenetic aspects and therapeutic possibilities. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206148>.
17. Liu K, Yu W, Wei W, Zhang X, Tian Y, Sherif M et al. Melatonin reduces intramuscular fat deposition by promoting lipolysis and increasing mitochondrial function. *J Lipid Res*. 2019;60(4):767–782. <https://doi.org/10.1194/jlr.M087619>.
18. Riho-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and diseases. *Genome Med*. 2019;82. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0704-0>.
19. Дубинина ЕЕ, Щедрина ЛВ, Мазо ГЭ. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 2. *Успехи физиологических наук*. 2021;52(1):31–48. Режим доступа: <https://sciencejournals.ru/view-article>.
Dubinina EE, Schedrina LV, Mazo GE. The Main Biochemical Aspects of The Pathogenesis of Depression. Part II. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2021;52(1):31–48. (In Russ.) Available at: <https://sciencejournals.ru/view-article>.
20. Курбатова ИВ, Топчиева ЛВ, Немова НН. Циркадные гены и сердечно-сосудистые патологии. *Труды Карельского научного центра РАН*. 2014;(5):3–17. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/thjtpf>.
Kurbatova IV, Topchieva LV, Nemova NN. Circadian genes and cardiovascular pathology. *Transactions of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences*. 2014;(5):3–17. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/thjtpf>.
21. Цветкова ЕС, Романцова ТИ, Полуэктов МГ, Рунова ГЕ, Глинкина ИВ, Фадеев ВВ. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональным ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):112–114. <https://doi.org/10.14341/omet12279>.
Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):112–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12279>.
22. Нестерова МВ. Мелатонин – адаптоген с мультимодальными возможностями. *Медицинский совет*. 2015;(18):50–53. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/452>.
Nesterova MV. Melatonin is an adaptogen with multimodal action. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(18):50–53. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/452>.
23. Ovinu S, Buonfiglio DDK, Tchio K, Tosini G. Melatonin signals are a key regulator of glucose homeostasis and energy metabolism. *Front. Endocrinology*. 2019;9:488. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00488>.
24. Suofu Y, Li W, Jean-Alphonse FG, Jia J, Khattar NK, Li J et al. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(38):E7997–E8006. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705768114>.
25. Johansson LC, Stauch B, McCorvy JD, Han GW, Patel N, Huang XP et al. XFEL structures of the human MT2 melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity. *Nature*. 2019;569(7755):289–292. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1144-0>.
26. Комаров ФИ, Малиновская НК, Рапопорт СИ. *Хронобиология и хрономедицина*. 2-е изд. М.: Изд-во Трида-Х; 2000. 488 с. Режим доступа: <https://spbib.ru/en/catalog/-/books/11246661-khronobiologiya-i-khronomeditsina>.
27. Соловьев ИА, Добровольская ЕВ, Москалев АА. Генетический контроль циркадных ритмов и старение. *Генетика*. 2016;52(4):393–412. <https://doi.org/10.7868/S001667581604010X>.
Solovoyov IA, Dobrovolskaya EV, Moskaev AA. Genetic control of circadian rhythms and aging. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(4):393–412. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S001667581604010X>.
28. Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, Wongchitrat P, Govitrapong P. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):16848–16884. <https://doi.org/10.3390/ijms150916848>.
29. Delgado-Lara DL, González-Enríquez GV, Torres-Mendoza BM, González-Usigli H, Cárdenas-Bedoya J, Macías-Islas MA et al. The effect of melatonin administration on the clock genes PER1 and BMAL1 in patients with Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110485. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110485>.
30. Андреева ЕН, Григорян ОР, Абсатарова ЮС, Шереметьева ЕВ, Михеев РК. Мелатониновый статус у пациенток с ожирением и дисфункцией яичников в репродуктивном возрасте. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):94–100. <https://doi.org/10.14341/probl12849>.
Andreeva EN, Grigoryan OR, Absatarova YuS, Sheremeteyeva EV, Mikhayev RK. Melatonin status in obese patients with ovarian dysfunction at reproductive age. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(1):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12849>.
31. Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, Masubuchi S, Sassone-Corsi P. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: the interplay of CLOCK and SIRT1. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(1):81–86. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.035>.
32. Масютина АА, Гуменюк ЛН, Фатовенко ЮВ, Сорокина ЛЕ, Байрамова СС, Алексеенко АИ и др. Изменения микробиоты кишечника и их связь с кортизолом, мелатонином, интерлейкином-6 у лиц с хронической инсомнией. *Вестник РГМУ*. 2021;(2):19–26. Режим доступа: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2021/2021-2_ru.pdf.
Masjutina AA, Gumenyuk LN, Fatovenko YuV, Sorokina LE, Bayramova SS, Alekseenko AI et al. Changes in gut microbiota composition and their associations with cortisol, melatonin and interleukin 6 in patients with chronic insomnia. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2021;(2):19–26. (In Russ.) Available at: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2021/2021-2_ru.pdf.
33. Голоков ВА, Шнайдер НА, Николаева ТЯ, Голокова ЕА, Москалева ПВ, Насырова РФ. Мелатонин и беременность: нейрофизиология, влияние на патологические состояния матери и плода, участие в фетальном программировании (анализ литературы). *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки»*. 2019;(1):5–18. [https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.1\(14\).27471](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.1(14).27471).
Golokov VA, Schneider NA, Nikolaeva TI, Golokova EA, Moskaeva PV, Nasyrova RF. Melatonin and pregnancy: neurophysiology, influence on the pathological conditions of the mother and fetus, participation in fetal programming (Analysis of literature). *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2019;(1):5–18. (In Russ.) [https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.1\(14\).27471](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.1(14).27471).
34. Nakao T, Morita H, Mayemura K, Amiya E, Inazima T, Saito U et al. Melatonin reduces vascular endothelial damage caused by angiotensin II due to its antioxidant properties. *J Pineal Res*. 2013;55(3):287–293. <https://doi.org/10.1111/jpi.12071>.
35. Ярмолинская МИ, Тхазаплизева СШ, Молотков АС, Ткаченко НН, Бородин ВЛ, Андреева НЮ и др. Мелатонин и наружный генитальный эндометриоз: роль в патогенезе и возможности применения в терапии заболевания. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(3):51–60. <https://doi.org/10.17816/JOWD68351-60>.
Yarmolinskaya MI, Tkhasaplizheva SS, Molotkov AS, Tkachenko NN, Borodina VL, Andreyeva NY et al. Genital endometriosis and melatonin: a role in the pathogenesis and its possible use in the treatment of the disease. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD68351-60>.
36. Семенова НВ. Хронобиологические аспекты нарушений сна у женщин климактерического периода: роль мелатонина (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5):32–37. https://doi.org/10.12737/article_59e71aad2aa777.29348772.
Semenova NV. Chronobiological aspects of sleep disorders in menopausal women: the role of melatonin (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5):32–37. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_59e71aad2aa777.29348772.
37. Кузнецова ИВ. Менопаузальные симптомы и расстройства сна у женщин: возможности альтернативной терапии. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2019;7(1):85–91. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11012>.
Kuznetsova IV. Menopausal symptoms and sleep disorders in women: possibilities of alternative therapy. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(1):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11012>.

38. Айламазян ЭК, Евсюкова ИИ, Ярмолинская МИ. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(1):85–91. <https://doi.org/10.17816/IOWD67185-91>.
Aulamazyan EK, Evsyukova II, Yarmolinskaya MI. The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/IOWD67185-91>.
39. Арушанян ЭБ. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных). *Проблемы эндокринологии*. 2012;(3):35–40. <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/4687>.
Arushanyan EB. Melatonin and diabetes mellitus (an overview of current experimental data). *Problemy Endokrinologii*. 2012;(3):35–40. (In Russ.) <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/4687>.
40. Fernando S, Wallace EM, Vollenhoven B, Lolatgis N, Hope N, Wong M et al. Melatonin in assisted reproductive technologies: a pilot double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Endocrinol*. 2018;9:545. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00545>.
41. Вахлова ОС, Обоскалова ТА. Один из трендов оксидативной протекции в программах экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(4):502–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.140>.
- Vachlova OS, Oboskalova TA. One of the trends of oxidative protection in in vitro fertilization programs. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(4):502–514. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.140>.
42. Вахлова ОС, Обоскалова ТА, Квашнина ЕВ, Мухлынина ЕА. Клиническая эффективность программы экстракорпорального оплодотворения на фоне прекоцепционной подготовки с включением мелатонина. *Акушерство и гинекология*. 2022;(6):67–74. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.67-74>.
Vachlova OS, Oboskalova TA, Kvashnina EV, Mukhlynina EA. Clinical efficacy of in vitro fertilization in patients treated with melatonin during pre-conception care. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;(6):67–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.67-74>.
43. Петров ЮА, Шелемех КЕ, Купина АД. Влияние мелатонина на репродуктивную систему в разные периоды жизни женщины. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021;2(85):26–31. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/542>.
Petrov YuA, Shelemekh KE, Kupina AD. Influence of melatonin on the reproductive system in different periods of woman life. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021;2(85):26–31. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/542>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Ичмелян, А.Ю. Богдасаров
 Написание текста – А.М. Ичмелян, Л.Ю. Давидян, Богдасаров А.Ю.
 Обзор литературы – А.М. Ичмелян, Л.Ю. Давидян
 Редактирование – А.Ю. Богдасаров
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ю. Богдасаров

Contribution of authors:

Concept of the article – Albert M. Ichmelyan, Azat Yu. Bogdasarov
 Text development – Albert M. Ichmelyan, Liana Yu. Davidyan, Azat Yu. Bogdasarov
 Literature review – Albert M. Ichmelyan, Liana Yu. Davidyan
 Editing – Azat Yu. Bogdasarov
 Approval of the final version of the article – Azat Yu. Bogdasarov

Информация об авторах:

Ичмелян Альберт Мисакович, к.м.н., доцент кафедры общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; ichmelyan@rambler.ru
Давидян Лиана Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; dliana2009@mail.ru
Богдасаров Азат Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; azat-01@mail.ru

Information about the authors:

Albert M. Ichmelyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Operative Surgery with Topographic Anatomy and a course of Dentistry, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; ichmelyan@rambler.ru
Liana Yu. Davidyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; dliana2009@mail.ru
Azat Yu. Bogdasarov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; azat-01@mail.ru