



© Э. К. Айламазян,
И. И. Евсюкова, И. М. Кветной

ФГБУ НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

МЕЛАТОНИН: БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ

УДК: 618.2/4-07

■ В обзоре литературы представлены данные о механизмах синтеза мелатонина и осуществления его регулирующего влияния, направленного на успешное течение беременности и развитие функциональных систем плода. Показан синергизм действия мелатонина и окситоцина в процессе беременности и родов. Подчеркнута важность индивидуального подхода к назначению в родах лекарственных средств, являющихся физиологическими антагонистами мелатонина.

■ **Ключевые слова:** мелатонин; беременность; роды; плод.

Мелатонин как регулятор суточных и годовых циклов физиологических функций организма и, в частности, репродуктивной системы животных и человека в последние годы все больше привлекает внимание исследователей [19, 34, 87, 88, 105]. Однако не только изменения продукции мелатонина в зависимости от продолжительности светового и темного времени суток, определяющие сезонные и суточные ритмы перестройки системы репродукции, но его уникальные антиоксидантные, иммуномодулирующие свойства так же, как и участие в метаболических процессах на клеточном и тканевом уровнях обеспечивают репродуктивное здоровье человека [22, 39, 61, 91, 102].

Мелатонин синтезируется в эпифизе [57], физиологический контроль эндокринной функции которого в значительной мере осуществляется световым режимом. Световая информация от ганглиозных клеток сетчатки через ретино-гипоталамический тракт поступает в супрахиазматические ядра (СХЯ) гипоталамуса, откуда сигналы идут в верхние червикальные ганглии и затем по симпатическим норадренэргическим путям достигают эпифиза, где синтезируется мелатонин [11, 13, 99]. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови человека наблюдается в середине ночи, а минимальный — в дневные часы [3, 11, 63]. Наличие суточного ритма продукции мелатонина является маркером нормальной работы циркадной регуляции эндогенных биоритмов и их синхронизации с внешним суточным ритмом чередования дня и ночи [48, 80].

Мелатонин вырабатывается не только в эпифизе. Экстрапинеальный мелатонин обнаружен во всех органах: желудочно-кишечном тракте, печени, почках, надпочечниках, сердце, тимусе, половых железах, плаценте, матке, тромбоцитах, эозинофилах, лейкоцитах и других клетках системы иммунитета [7, 14, 50, 51, 58, 91]. При этом его синтез в митохондриях клеток эукариот свидетельствует об уникальной защите мелатонином клеточных органелл от оксидативного повреждения и сохранении их физиологической функции [39, 103, 109].

Мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, которая путем гидроксирования (фермент триптофангидроксилаза) и декарбоксилирования (фермент 5-окситриптофандекарбоксилаза) превращается в серотонин. С помощью ферментов N-ацетилтрансферазы (NAT) и оксииндол-O-метилтрансферазы (HIOMT) из серотонина образуется мелатонин. Из пинеалокитов эпифиза мелатонин выделяется в кровь и спинномозговую жидкость, а мелатонин, секретруемый в других клетках организма, попадает в кровь в незна-

чительных количествах, оказывая в местах его синтеза паракринное и аутокринное влияние [82]. Обладая гидрофильными свойствами, молекула мелатонина вместе с тем является в высокой степени липофильной и поэтому легко проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, проходит в капилляры, где 70% мелатонина связывается с альбумином [26]. Период полужизни мелатонина колеблется от 30 до 45 минут [61, 65]. Мелатонин метаболизируется в печени и почках. Конечные продукты метаболизма-6-сульфатокси-мелатонин и ацетилсалициловая кислота.

Мелатонин осуществляет регулирующее влияние через связывание с рецепторами. У человека определены 2 типа мембранных рецепторов (MT1 и MT2) и их хромосомная локализация (хромосомы 4q35 и 11q21–22), а также ядерные рецепторы (ROR α) [30, 83, 109]. Рецепторы к мелатонину обнаружены в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, в мозжечке, сетчатке, селезенке, печени, половых железах, молочных железах, матке, вилочковой железе, в желудочно-кишечном тракте, тромбоцитах, лимфоцитах [15, 77, 85, 90, 107, 11, 112]. В головном мозге выявлены особые многочисленные мембранные белки-рецепторы мелатонина, спаренные с гуанин-нуклеотид-связывающим белком (G-белок) и максимально представленные в гипоталамусе и гипофизе [18, 84]. Даже в отсутствие рецептора, обладая высокой проницаемостью, молекула мелатонина оказывает системное влияние на клеточном уровне путем модуляции цитоскелета и митотической функции через связывание с кальмодулином и как поглотитель свободных радикалов [20, 33]. Следует отметить, что мелатонин, синтезируемый в эпифизе, оказывает модулирующее влияние на функцию нейрогипофиза, в частности, на выделение окситоцина, вазопрессина, пролактина [23, 35].

Кроме того, мелатонин влияет на половое созревание и репродуктивную функцию через локальное воздействие и активацию рецепторов в системе гипоталамус–гипофиз–половые железы [78, 95, 96]. Он играет важную роль в поддержании надлежащей функции фолликулов яичников, в осуществлении овуляции и продукции прогестерона [31, 62, 64, 101, 102].

С наступлением беременности мелатонин и его циркадный ритм секреции определяют ее успешное течение и рождение здорового ребенка. Прежде всего, мелатонин и его метаболиты функционируют как прямые поглотители образующихся при беременности свободных радикалов, стимулируют антиоксидантные ферменты, обеспечивая тем самым устойчивую

защиту от свободнорадикального повреждения на клеточном и тканевом уровнях в единой системе мать–плацента–плод [36, 49, 56, 67, 81, 86]. Благодаря способности подавлять экспрессию гена индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы мелатонин ограничивает продукцию провоспалительных молекул (простаноидов, лейкотриенов, цитокинов и др.), осуществляя тем самым противовоспалительную защиту [27, 66]. Как иммуномодулятор и регулятор сосудистотромбоцитарного звена гемостаза [106, 107] он участвует в процессах имплантации, плацентации, морфо-функциональном развитии плаценты и сохранении ее нейроиммуноэндокринной функции, направленной на формирование и становление жизненно важных функциональных систем плода [1, 10, 104]. Показано, что клетки цитотрофобласта и синцитиотрофобласта не только содержат мембранные рецепторы MT1 и MT2, но в них самих синтезируется мелатонин, оказывающий паракринное, аутокринное и интракринное влияния в плаценте, а также мощный антиоксидантный эффект [42, 54]. Регулируя процессы апоптоза, мелатонин сохраняет баланс клеток цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, поддерживая тем самым гомеостаз плаценты.

Вырабатываемый в плаценте мелатонин секретируется в амниотическую жидкость, где, как полагают исследователи, он осуществляет антиоксидантное и противовоспалительное влияния [44, 68]. Синтезируется ли мелатонин в клетках амниотической мембраны пока не выяснено [81].

Установлено, что уровень мелатонина в крови беременной возрастает, особенно после 24-й недели и достигает максимальных значений перед родами [46, 71]. Одни исследователи объясняют данную динамику увеличением во время беременности активности ферментов, участвующих в синтезе мелатонина в эпифизе [59]. Другие, учитывая тот факт, что уровень мелатонина в процессе беременности повышается как в ночное, так и в дневное время суток, в качестве источника рассматривают плацентарный мелатонин, синтез которого значительно превышает таковой в эпифизе [46, 71]. В подтверждение гипотезы приводят данные об отсутствии подобной динамики мелатонина при осложнении беременности преэклампсией, при которой значительно снижена продукция плацентарного мелатонина за счет изменения экспрессии и подавления активности участвующих в его синтезе ферментов, а также значительного угнетения экспрессии рецепторов MT1 и MT2 [55]. Считают, что связанные с беременностью изменения продукции экстрапинеального мелатонина в плаценте, у плода, в организме женщины вместе с возрастанием роли эпифизарного материнского

мелатонина определяют условия для оптимальной адаптации к беременности всех функциональных систем и подготовке к рождению ребенка [101]. Проникая легко к плоду материнский мелатонин играет ключевую роль в функциональном развитии его ЦНС и формировании циркадных ритмов жизнедеятельности [6, 29]. После родов уровень мелатонина значительно снижается в дневное и ночное время суток [81].

Многочисленные исследования в последние годы показали тесное однонаправленное взаимодействие мелатонина и окситоцина в процессе беременности и родов. Известно, что продукция окситоцина в децидуальной ткани возрастает в третьем триместре беременности и особенно непосредственно перед родами [16]. Чувствительность матки к окситоцину в процессе беременности увеличивается в 10–20 раз и достигает максимума во время родов в значительной степени за счет активации гена рецепторов окситоцина [21]. Окситоцин действует на мышечные волокна, снижая потенциал покоя клеточной мембраны и тем самым порог раздражения мышцы, вследствие чего растет интенсивность и частота сокращений маточной мускулатуры [98]. Он увеличивает продукцию простагландинов в плодных оболочках, а также стимулирует синтез и выделение цитокинов, участвующих в регуляции образования простагландинов [2, 9, 21]. Суточный ритм секреции окситоцина наблюдается в процессе беременности, не меняется со сменой освещенности и в значительной мере определяет циркадный ритм наступления родов [17, 89].

В последние годы выявлена экспрессия гена циркадных часов непосредственно в матке небеременных и беременных грызунов и высказана гипотеза, согласно которой именно мелатонин является тем циркадным сигналом, который инициирует начало родовой деятельности [74]. Об этом же свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, показавшие, что у крыс время наступления родов не зависело от времени суток при удалении эпифиза, но циркадный ритм восстанавливался после введения мелатонина [100]. Установлено, что у людей в большинстве случаев начало родов наблюдается поздней ночью или в ранние утренние часы, когда повышена секреция мелатонина [25, 38, 40, 60, 75, 108]. Созревание шейки матки и раскрытие маточного зева наблюдается с большей частотой между 24.00 и 05.00 часами ночи [43, 45]. Показана взаимосвязь между высоким уровнем мелатонина в амниотической жидкости, в крови матери и плода, что указывает на важную роль и плодового мелатонина в наступлении родов [47, 68, 73, 76, 101].

Изучение роли мелатонина в механизмах родовой деятельности показало, что он усиливает индуцированное окситоцином сокращение миометрии с участием протеинкиназы C и белка — коннексина 43, воздействуя через MT2 рецепторы, то есть он осуществляет однонаправленное с окситоцином воздействие [93]. Кроме того, он сенситизирует клетки миометрии к окситоцину. Его паракринное влияние способствует синхронному сокращению гладкомышечных клеток [92]. Обнаружено, что в матке экспрессия мелатониновых рецепторов так же высока, как и окситоциновых, и поэтому ночной подъем уровня мелатонина вносит существенный вклад в развитие оптимальной родовой деятельности и рождение ребенка [46, 75, 81]. Показано, что в условиях яркого освещения в ночное время суток подавляется пик секреции мелатонина, и это мешает развитию регулярных маточных сокращений [71]. Авторы подчеркивают, что в связи с использованием искусственного освещения в ночное время суток, особенно в стационарах, наблюдается тенденция к снижению частоты родов в ночные часы и развитие слабости родовой деятельности [81]. Поскольку мелатонин синергично с окситоцином усиливает маточные сокращения предлагается его использовать при слабости родовой деятельности и при родовозбуждении с применением окситоцина, а также способствовать синтезу мелатонина путем изменения освещения родового блока [79, 97]. Кроме того, установлен анксиолитический и обезболивающий эффекты мелатонина и механизмы их реализации через рецепторы ГОМК и MT1, MT2, опиоидные μ -рецепторы и выделение β -эндорфинов [32, 94, 111], причем анксиолитический эффект значительно превышает таковой после введения препаратов бензодиазепинового ряда [4, 32, 111]. Поэтому предлагается использовать мелатонин для премедикации [52] и болезненных сокращениях миометрии [32, 37]. Мелатонин с целью обезболивания уже успешно используется в интенсивной терапии новорожденных детей [37], а его применение в анестезиологической практике позволяет значительно снизить дозировку необходимых для наркоза препаратов и обеспечить анксиолитический и противовоспалительный эффекты в послеоперационном периоде [28, 41, 64, 69, 70, 94, 98, 111].

Обсуждая возможные варианты использования мелатонина в акушерской практике авторы подчеркивают отсутствие неблагоприятных побочных эффектов на состояние матери и ребенка [29, 79, 73]. Напротив, использование мелатонина при осложнении беременности гестозом способствует значительному улучшению жизнедеятельности плода и профилактике задерж-

ки его внутриутробного развития [24]. Вместе с тем подчеркивается важность индивидуального подхода не только к назначению мелатонина, но и препаратов, подавляющих его секрецию или захват рецепторами [49, 79]. Так, показано, что агонист бензодиазепиновых рецепторов седуксен, имеющий ГАМК-ергический механизм, как и другие ГАМК-позитивные вещества, является физиологическими антагонистом норадреналина, серотонина, мелатонина, простагландина $F_{2\alpha}$ и окситоцина при действии на матку [2, 5, 8, 12, 53]. Поэтому применение при развитии родовой деятельности препаратов бензодиазепинового ряда и опиоидов должно осуществляться по строгим показаниям, поскольку может вызвать неблагоприятные последствия для матери и ребенка.

Таким образом, возросший в последнее десятилетие интерес исследователей к изучению физиологической роли мелатонина в репродуктивной функции дал достаточно доказательств не только его хронотропной активности, но и ряда других фармакологически ценных свойств, определяющих оптимальное течение беременности и родов, что делает перспективным разработку новых подходов к его применению в акушерстве. В то же время уже имеющиеся данные указывают на необходимость особого внимания к поддержанию в акушерских стационарах светового режима, необходимого для эндогенной продукции мелатонина, а также ограничения использования ее подавляющих лекарственных средств.

Литература

1. Айламазян Э.К., Полякова В.О., Кветной И.М. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты). СПб.: Издательство Н-Л; 2012.
2. Абрамченко В.В. Окситоцин и репродуктивная система женщины. Акуш. гинекол. 1993; N 2: 5–8.
3. Анисимов В.Н. Мелатонин (роль в организме, применение в клинике). СПб.: Система; 2007.
4. Арушанян Э.Б., Бейер Э.Б., Булгакова А.С. Сравнительная оценка антистрессорной активности эпифизарного гормона мелатонина и диазепам. Экспер. клин. фармакол. 2007; 70 (6): 9–12.
5. Герсамия Т.В., Кудрин А.Н., Короза Г.С. Влияние фентанила, дроперидола и седуксена на реактивность матки крыс и простагландин $F_{2\alpha}$. Вопр. охр. матер. детства. 1978; № 9: 82.
6. Евсюкова И.И., Ковальчук-Ковалевская О.В., Маслянюк Н.А., Додхоев Д.С. Особенности циклической организации сна и продукции мелатонина у здоровых доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития. Физиол. человека. 2013; 39 (6): 63–71.
7. Кветной И.М., Райхлин Н.Т., Южаков В.В., Ингель И.Э. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза. Бюл. exper. биол. 1999; 127 (4): 364–370.
8. Кудрин А.Н., Короза Г.С., Чернуха Е.А., Герсамия Т.В. Действие простагландина $F_{2\alpha}$, окситоцина, ветразина на изолированный миометрий человека и влияние на их стимулирующие эффекты дроперидола, диазепам, фентанила. Акуш. гинекол. 1979; № 1: 10–13.
9. Калинин Л.С., Перцов С.С., Конлик Е.В. Влияние мелатонина на цитокиновый профиль сыворотки крови у крыс с разными параметрами поведения при остром эмоциональном стрессе. Бюл. exper. биол. мед. 2013; 156 (11): 569–573.
10. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 2-е издание. М.: Издательство Медицина; 2008.
11. Рапопорт С.И., Голиченкова В.А. ред. Мелатонин: теория и практика. М.: Медпрактика-М; 2009.
12. Сизов П.И. Влияние ГАМК — позитивных веществ на утеростимулирующие эффекты возбуждающих нейромедиаторов, простагландина $F_{2\alpha}$ и окситоцина. Бюл. exper. биол. мед. 1992; 113 (4): 387–389.
13. Хелимский А.М. Эпифиз. М.: Медицина; 1969.
14. Abe M., Itoh M.T., Miyata M., Shimizu K., Sumi Y. Circadian rhythm of serotonin N-acetyltransferase activity in rat lens. Exp. Eye Res. 2000; 70 (6): 805–808.
15. Al-Ghoul W.M., Herman M.D., Dubocovich M.L. Melatonin receptor subtype expression in human cerebellum. Neuroreport. 1998; 9 (18): 4063–4068.
16. Arthur P., Taggart M.J., Mitchell B.F. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium and calcium sensitization? Front. Biosci. 2007; 12 (1): 619–633.
17. Bakker J.J., De Vos R., Pel M., Wisman C., Van Lith J.M., Mol B.W., Van Der Post J.A. Start of induction of labour with oxytocin in the morning or in the evening. A randomised controlled trial. BJOG. 2009; 116 (4): 562–568.
18. Bedrosian T.A., Herring K.L., Walton G.C., Fonken L.K., Weil Z.M., Nelson R.J. Evidence for feedback control of pineal melatonin secretion. Neurosci Lett. 2013; 542 (10): 123–125.
19. Bellipanni G., Bianchi P., Pierpaoli W., Bulian D., Ilyia E. Effects of melatonin in perimenopausal women and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. Exp. Gerontol. 2001; 36 (2): 297–310.
20. Benitez-King G. Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. Experientia 1993; 49 (8): 635–641.
21. Blanks A.M., Shmygol A., Thornton S. Regulation of oxytocin receptor signaling. Semin. Reprod. Med. 2007; 25 (1): 52–59.
22. Boden M.J., Varcoe T.J., Kennaway D.J. Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring. Prog. Biophys. Mol. Biol. 2013; 113 (3): 387–397.
23. Bojanowska., Forsling M.L. The effect of melatonin on vasopressin secretion in vivo: Interactions with acetylcholine and prostaglandins. Brain Res. Bul. 1997; 42 (6): 457–461.
24. Bubenik G.A., Blask D.E., Brown G.M., Maestroni G., Pang S.F., Reiter R.J., Viswanathan M., Zisapel N. Prospects on the clinical utilization of melatonin. Biol. Signals Recept. 1998; 7 (4): 195–219.

25. *Cagnacci A., Soldani R., Melis G.B., Volpe A.* Diurnal rhythms of labor and delivery in women: modulation by parity and reasons. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1998; 178 (1): 140–145.
26. *Cardinali D.P., Lynch H.J., Wurtman R.J.* Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. *Endocrinology.* 1972; 91 (5): 1213–1218.
27. *Carrillo-Vico A., Guerrero J.M., Lardone P.J., Reiter R.J.* A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine.* 2005; 27 (2): 189–200.
28. *Caumo W., Levandovski R., Hidalgo M.P.* Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-control study. *J. Pain.* 2009; 10. (1): 100–108.
29. *Chen Y-C., Sheen J-M., Tiao M-M., Tain Y-L., Huang L-T.* Role of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 5380–5401.
30. *Dubocovich M.L.* Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep. Med.* 2007; 8 (suppl. 3): 34–42.
31. *El-Raey M., Geshi M., Somfai T., Kaneda M., Hirako M., Abdel-Ghaffar A.E., Sosa G.A., El-Roos M.E.A., Nagai 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. (4): 250–262.
32. *Esposito F., Paterniti I., Mazzoni E. et al.* Melatonin reduces hyperalgesia with inflammation. *J. Pineal. Res.* 2010; 49 (4): 321–331.
33. *Fjaerli O., Lund T., Osterud B.* The effect of melatonin on cellular activation processes in human blood. *J. Pineal Res.* 1999; 26 (1): 50–55.
34. *Forsling M.L.* Diurnal rhythms in neurohypophysial function. *Exp. Physiol.* 2000; 85: 179–186.
35. *Forsling M.L., Stoughton R., Zhou Y., Kelestimir H., Demaine C.* The role of the pineal in the control of patterns of neurohypophysial hormone secretion. *J. Pineal Res.* 1993; 14 (1): 45–51.
36. *Galano A., Tan D.X., Reiter R.J.* On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J. Pineal. Res.* 2013; 54 (3): 245–257.
37. *Gitto E., Aversa S., Salpietro C.D., Barberi I., Arrigo T., Trimarchi G., Reiter R.J., Pellegrino S.* Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (3): 291–295.
38. *Glatre E., Bjerkedal T.* The 24-hour rhythmicity of birth. A population study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1983; 62 (1): 31–36.
39. *Hardeland R., Madrid J.A., Tan D.X., Reiter R.J.* Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J. Pineal Res.* 2012; 52. (2): 139–166.
40. *Iams J.D., Newman R.B., Thom E.A., Goldenberg R.L., Mueller-Heubach E., Maowad A., Sibai B.M., Caritis S.N., Miodovnik M., Paul R.H., Dombrowski M. P., Thurnau G., McNellis D.* Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346 (4): 250–255.
41. *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; 108. (4): 1146–1151.
42. *Iwasaki, Nakazawa K., Sakai J., Komatani K., Mitsutoshi I., Yoshimura Y., Maruyama T.* Melatonin as a local regulator of human placental function. *J. Pineal. Res.* 2005; 39 (3): 261–265.
43. *Kaiser I.H., Halberg F.* Circadian periodic aspects of birth. *Ann. NY Acad. Sci.* 1962; 98: 1056–1068.
44. *Kaneko Y., Hayashi T., Yu S., Tajiri N., Bae E.C., Solomita M.A., Cheda S.H., Weinreb N.L., Parolini O., Borlongan C.V.* Human amniotic epithelial cells express melatonin receptor NT1, but not melatonin receptor MT2: A new perspective on neuroprotection. *J. Pineal Res.* 2011; 50 (3): 272–280.
45. *King P.D.* Increased frequency of birth in the morning hours. *Science.* 1956; 123 (3205): 985–986.
46. *Kivela A.* Serum melatonin during human pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenhagen).* 1991; 124 (3): 233–237.
47. *Kivela A., Kauppila A., Leppaluoto J., Vakkuri O.* Serum and amniotic fluid during human labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69 (5): 1065–1068.
48. *Klein D.C., Moore R.Y.* Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 1979; 174 (2): 245–262.
49. *Korkmaz A., Reiter R.J., Topal T., Manchester L.C., Oter S., Tan D.X.* Melatonin, an established antioxidant worthy of clinical use. *Mol. Med.* 2009; 15 (1–2): 43–50.
50. *Kvetnoy I.M.* Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem. J.* 1999; 31 (1): 1–12.
51. *Kvetnoy I., Sandvik A.K., Waldum H.L.* The diffuse neuroendocrine system and extrapineal melatonin. *J. Mol. Endocrinol.* 1997; 18 (1): 1–3.
52. *Lago P.* Premedication for non-emergency intubation in the neonate. *Minerva Pediatr.* 2010; 62 (3 Suppl. 1): 61–63.
53. *Landesman R., Wilson K.H.* Relaxant effect of diazepam on uterine muscle. *Obstet. Gynecol.* 1965; 26 (4): 552–556.
54. *Lanoix D., Berhadi H., Lafond J., Vaillancourt C.* Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. *J. Pineal Res.* 2008; 45 (1): 50–60.
55. *Lanoix D., Lacasse A.A., Reiter R.J., Vaillancourt C.* Melatonin: the smart killer: the human trophoblast as a model. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 348 (1): 1–11.
56. *Lanoix D., Lacasse A.A., Reiter R.J., Vaillancourt C.* Melatonin: the watchdog of villous trophoblast homeostasis against hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress and apoptosis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013; 38 (1–2): 35–45.
57. *Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Mon W.* Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 1958; 80: 2587.
58. *Leunay J.M., Lemaitre B.J., Husson H.P., Dreux C., Hartmann L., da Prada M.* Melatonin synthesis by rabbit platelets. *Life Sci.* 1982; 31 (14): 1487–1494.
59. *Lew G.M.* Morphological and biochemical changes in the pineal gland in pregnancy. *Life Sci.* 1987; 41 (24): 2589–2596.
60. *Lindow S.W., Jha R.R., Thompson J.W.* 24-hour rhythm to the onset of preterm labor. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 107 (9): 1145–1148.

61. Macchi M.M., Bruce J.N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2004; 25 (3–4): 177–195.
62. Maganhin C.C., Fuchs L.F., Simoes R.S., Oliveira-Filho R.M., De Jesus Simoes M., Baracat E.C., Soares J.M. Jr. Effects of melatonin on ovarian follicles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 166 (2): 178–184.
63. Maitra S., Baidya D.K., Khanna P. Melatonin in perioperative medicine: Current perspective. *Saudi. J. Anaesth.* 2013; 7 (3): 315–321.
64. Maitra S.K., Chatteraj A., Mukherjee S., Moniruzzaman M. Melatonin: a potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013; 181: 215–222.
65. Mallo C., Zaidan R., Galy G., Vermeulen E., Brun J., Chazot G., Claustrat B. Pharmacokinetics of melatonin in man after intravenous infusion and bolus injection. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38 (3): 297–301.
66. Mauriz J.L., Collado P.S., Veneroso C., Reiter R.J., Gonzalez-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (1): 1–14.
67. Milczarek R., Hallmann A., Sokolowska E., Kaletha K., Klimek J. Melatonin enhances antioxidant action of alpha-tocopherol and ascorbate against NADPH and iron-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria. *J. Pineal. Res.* 2010 (2); 49: 149–155.
68. Mitchell M.D., Sayers L., Keirse M.J., Anderson A.B., Turnbull A.C. Melatonin in amniotic fluid during human parturition. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 85 (9): 684–686.
69. Mowafi H.A., Ismail S.A. Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia. *Anesth. Analg.* 2008; 107. (4): 1422–1426.
70. Naquib M., Samarkandi A., Moniem M.A., Mansour Eel-D., Alshaer A.A., Al-Ayyaf H.A., Alshaer A.A., Al-Ayyaf H.A., Fadin A., Alharby S.W. Effects of melatonin premedication on propofol and thiopental induction dose-response curves: A prospective, randomized, double blind study. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (6): 1448–1452.
71. Nakamura Y., Tamura H., Kashida S., Takayama H., Yagamata Y., Karube A. et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J. Pineal Res.* 2001; 30 (1): 29–31.
72. Ochoa-Sanchez R., Rainer Q., Comal S., Spadoni G., Bedini A., Rivara S., Frascyini F., Mor M., Tarzia G. Gobbi G. Anxiolytic effects of the melatonin MT (2) receptor partial agonist UCM765: comparison with melatonin and diazepam. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych.* 2012; 39 (2): 318–325.
73. Ogasawara T., Adachi N., Nishijima M. Melatonin levels in maternal plasma before and during delivery, and in fetal and neonatal plasma. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1991; 43 (3):335–341.
74. Olcese J. Circadian aspects of mammalian parturition: a review. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 349 (1): 62–67.
75. Olcese J., Lozier S., Paradise C. Melatonin and the circadian timing of human parturition. *Reprod. Sci.* 2013; 20 (2): 168–174.
76. Pang S.F., Tang P.L., Tang G. W., Yam A.W., Ng K.W. Plasma levels of immunoreactive melatonin, estradiol, progesterone, follicle stimulating hormone, and beta- human chorionic gonadotropin during pregnancy and shortly after parturition in humans. *J. Pineal. Res.* 1987; 4 (1):21–31.
77. Raikhlina N.T., Kvetnoy I.M. Melatonin and enterochromaffine cells. *Acta Histochem.* 1976; 55 (1):19–24.
78. Reiter R.J. Evidence for refractoriness of the pituitary-gonadal axis to the pineal gland in golden hamsters and its possible implications in annual reproductive rhythms. *Anat. Rec.* 1972; 173 (3): 365–371.
79. Reiter R.J. Melatonin: Clinical relevance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 17 (2): 273–285.
80. Reiter R.J., Richardson B.A., Matthews S.A., Lane S.J., Ferguson B.N. Rhythms of immunoreactive melatonin in the retina and Harderian glands of rats: persistence after pinealectomy. *Life Sci.* 1983; 32 (1): 1229–1236.
81. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Manchester L.C., Tan D-X. Peripheral Reproductive Organ Health and Melatonin: Ready for Prime Time. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14 (4): 7231–7272.
82. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Rosales-Corral S.A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology Human Reproduction Update 2013; 10: 1–15
83. Reppert S.M., Godson C., Mahle C.D., Weaver D.R., Slaughterhaupt S., Gusella J.F. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92. (19): 8734–8738.
84. Reppert S.M., Weaver D.R., Ebisawa T., Mahle C.D., Kolakowski. Cloning of a melatonin-related receptor from human pituitary. *FEBS Lett.* 1996; 386 (2–3): 219–224.
85. Reppert S.M., Weaver S.A., Rivkees S.A., Stopa E. G. Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science*. 1988; 242 (4875): 78–81.
86. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolini I., Herrera F., Martin V., Reiter R.J. Regulation antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J. Pineal Res.* 2004; 36 (1):1–9.
87. Roenneberg T., Aschoff J. Annual rhythm of human reproduction. *J. Biol. Rhythms.* 1990; 5 (30): 195–216.
88. Rohr U.D., Herold J. Melatonin deficiencies in women. *Maturitas*. 2002; 41 (Suppl.1): 85–104.
89. Roizen J., Luedke C.E., Herzog E.D., Muglia L.J. Oxytocin in the Circadian Timing of Birth. *PLoS ONE*. 2007; 9: 1–4.
90. Sanchez-Barcelo E.N., Hellner N., Middendorf R., Mueller D., Olcese J. The human myometrium as a target for melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (2):908–913.
91. Schlubritz-Loutsevitch N., Hellner N., Middendorf R., Muller D., Olcese J. The human myometrium as a target for melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (2): 908–913.
92. 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; 95 (6): 2902–2908.
93. Sharkey J.T., Puttaramu R., Word R.A., Olcese J. Melatonin Synergizes with Oxytocin to Enhance Contractility of Human Myo-

- metrial Smooth Muscle Cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (2): 421–427.
94. Shavali S., Ho B., Govitrapong P. et al. 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; 64 (6): 471–479.
 95. Shi L., Li N., Bo L., Xu Z. Melatonin and hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Curr. Med. Chem.* 2013; 20 (15): 2017–2031.
 96. Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slomonski A.T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 351 (2): 152–166.
 97. Srinivasan V., Lauterbach E.C., Ho K.Y., Acuna-Castroviejo D., Zakaria R., Brzezinski A. Melatonin in antinociception: its therapeutic applications. *Curr. Neuropharmacol.* 2012; 10 (2): 167–178.
 98. Taggart M.J., Arthur P., Zielnik B., Mitchell B.F. Molecular pathways regulating contractility in rat uterus through late gestation and parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207 (1): 15–24.
 99. Takahashi J.S. Circadian rhythms. ICER is nicer at night (sir!). *Curr. Biol.* 1994; 4 (2): 165–168.
 100. Takayama H., Nakamura Y., Tamura H., Yamagata Y., Harada A., Nakata M., Sugino N., Kato H. Pineal gland (melatonin) affects the parturition time, but not luteal function and fetal growth in pregnant rats. *Endocr. J.* 2003; 50 (1): 37–43.
 101. Tamura H., Nakamura Y., Terron M.P., Flores L.J., Manchester L.C., Tan D.X., Sugino N., Reiter R.J. Melatonin and pregnancy in the human. *Reproductive Toxicology.* 2008; 25 (3): 291–303.
 102. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Aasada H., Yamagata Y., Sugino N. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr. J.* 2013; 60 (1): 1–13.
 103. Tan D.X., Manchester L.C., Liu X., Rosales-Corral S.A., Acuna-Castroviejo D., Reiter R.J. 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 (2): 127–138.
 104. Tan D.X., Manchester L.C., Terron M.P., Flores L.J., Reiter R.J. One molecule, many derivatives: a never — ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal. Res.* 2007; 42 (1): 28–42.
 105. Tsang A.H., Barclay J.L., Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J. Mol. Endocrinol.* 2014; 52 (1): 1–16.
 106. Urata Y., Honma S., Goto S., Todoroki S., Lida T., Cho S., Honma K., Kondo T. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in Human vascular endothelial cells. *Free Radic. Bio. Med.* 1999; 27 (7–8): 838–847.
 107. Vacas M.I., Del Zar M.M., Martinuzzo M., Cardinali D.P. Binding sites for [3H]- melatonin in human platelets. *J. Pineal. Res.* 1992; 13 (2): 60–65.
 108. Vatish T.J., Steer P.J., Blanks A.M., Horn M., Thorton S. Diurnal variation is lost in Preterm deliveries before 28 weeks of gestation. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 107: 1145–1148.
 109. Venegas C., Garcia J.A., Escames G., Ortiz F., Lorez A., Doerrier C., Garcia-Corzo L., Lorez L.C., Reiter R.J., Acuna-Castroviejo D. Extrapineal melatonin analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (2): 217–227.
 110. Weaver D.R., Reppert S.M. The Mel1a melatonin receptor gene is expressed in human suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport.* 1996; 8 (1): 109–112.
 111. Wilhelmsen M., Amirian I., Reiter R.J., Rosenberg J., Gogenur I. Analgetic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J. Pineal. Res.* 2011; 51 (3): 270–277.
 112. Yie S-M., Niles L.P., Youglai E.V. Melatonin receptors on human granulosa cell membranes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80 (5): 1747–1749.

Статья представлена О.Н. Аржановой,
ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

MELATONIN: PREGNANCY AND LABOR

Aylamazyan E. K., Evsyukova I. I., Kvetnoy I. M.

■ **Summary:** This review summarizes many of the published reports about the mechanisms of melatonin production and its role during pregnancy and labor. Melatonin seems to be of particular importance for the maintenance of the optimal course of pregnancy and fetus development. Sinergized actions of melatonin and oxytocin during labor were demonstrated. The individual prescription during labor pharmacological preparations which are physiological antagonists for melatonin is accentuated.

■ **Key words:** melatonin; pregnancy; labor; fetus.

References

1. Aylamazyan E.K., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. Funktsional'naya morfologiya platsenty cheloveka v norme i pri patologii (neuroimmunoendokrinologicheskie aspekty). [Functional morphology of human placenta in normal and in pathology (neuroimmunoendocrinological aspects)]. SPb.: Izdatel'stvo N-L; 2012. (in Russian)
2. Abramchenko V.V. Oksitotsin i reproduktivnaya sistema zhenshchiny. [Oxytocin and the female reproductive system]. Akush. ginek. 1993; N 2: 5–8. (in Russian)
3. Anisimov V.N. Melatonin (rol' v organizme, primeneniye v klinike). [Melatonin (role in organism and make use of clinic)]. SPb.: Sistema; 2007. (in Russian)
4. Arushanyan E.B., Beyer E.B., Bulgakova A.S. Sravnitel'naya otsenka antistressornoy aktivnosti epifizarnogo gormona melatonina i diazepam. [Pineal melatonin exhibits more pronounced antistressor properties than anxiolytic diazepam]. Eksp. klin. farmakol. 2007; 70 (6): 9–12. (in Russian)
5. Gersamiya T.V., Kudrin A.N., Koroza G.S. Vliyaniye fentanila, droperidola i seduksena na reaktivnost' matki krysa i prostaglandin F2α. [Effect of phentanyl, droperidol and seduxen

- on the rat uterus response to prostaglandin F2 alpha]. *Vopr. okhr. mater. detstva*. 1978; N 9: 82. (in Russian)
6. Evsyukova I.I., Koval'chuk-Kovalevskaya O.V., Maslyanyuk N.A., Dodkhoev D.S. Osobennosti tsiklicheskoj organizatsii sna i produktsii melatonina u zdorovykh donoshennykh novorozhdennykh detey s zaderzhkoy vnutritrobnogo razvitiya. [Features of Cyclic Sleep Organization and Melatonin Production in Full-Term Newborns with Intrauterine Growth Retardation]. *Fiziol. cheloveka*. 2013; 39 (6): 63–71. (in Russian)
 7. Kvetnoy I.M., Raykhlin N.T., Yuzhakov V.V., Ingel' I.E. Ekstrapineal'nyy melatonin: mesto i rol' v neyroendokrinnoy regulatsii gomeostaza. [Extrapineal melatonin: its place and role in the neuroendocrine regulation of homeostasis]. *Byul. eksper. biol.* 1999; 127 (4): 364–370. (in Russian)
 8. Kudrin A.N., Koroza G.S., Chernukha E.A., Gersamiya T.V. Deystvie prostaglandina F2 α , oksitotsina, vetrazina na izolirovannyi miometriy cheloveka i vliyaniye na ikh stimuliruyushchie efekty droperidola, diazepama, fentanila. [Effect of prostaglandin F2-alpha, oxytocin and vetrazint on isolated human myometrium and the effect of droperidol, diazepam, fentanyl on their stimulating action]. *Akush. ginekol.* 1979; N 1: 10–13. (in Russian)
 9. Kalinichenko L.S., Pertsov S.S., Koplik E.V. Vliyaniye melatonina na tsitokinovy profil' syvorotki krovi u krys s raznymi parametrami povedeniya pri ostrom emotsional'nom stresse. [The melatonin influence to the cytokines profile of the blood serum in the rats with different parameters of behaviour during acute emotional stress]. *Byul. eksper. biol. med.* 2013; 156 (11): 569–573. (in Russian)
 10. Pal'tsev M.A., Kvetnoy I.M. Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii. [The manual on neuroimmunoendocrinology]. 2-e izdanie. M.: OAO «Izdatel'stvo Meditsina»; 2008. (in Russian)
 11. Rapoport, S.I., Golichenkova V.A. red. Melatonin: teoriya i praktika. [Melatonin: theory and practice]. M.: ID MEDPRAKTIKA-M; 2009. (in Russian)
 12. Sizov P.I. Vliyaniye GAMK — pozitivnykh veshchestv na uterostimuliruyushchie efekty vozbuzhdayushchikh neyromediatorov, prostaglandina F2 α i oksitotsina. [Action of GABA-positive preparations on uterus stimulating effects of activating neuromediators, prostaglandin F2 alpha and oxytocin]. *Byul. eksper. biol. med.* 1992; 113 (4): 387–389. (in Russian)
 13. Khelimskiy A.M. Epifiz. [Epiphyse]. M.: Meditsina; 1969. (in Russian)
 14. Abe M., Itoh M.T., Miyata M., Shimizu K., Sumi Y. Circadian rhythm of serotonin N-acetyltransferase activity in rat lens. *Exp. Eye Res.* 2000; 70 (6): 805–808.
 15. Al-Ghoul W.M., Herman M.D., Dubocovich M.L. Melatonin receptor subtype expression in human cerebellum. *Neuroreport*. 1998; 9 (18): 4063–4068.
 16. Arthur P., Taggart M.J., Mitchell B.F. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium and calcium sensitization? *Front. Biosci.* 2007; 12 (1): 619–633.
 17. Bakker J.J., De Vos R., Pel M., Wisman C., Van Lith J.M., Mol B.W., Van Der. Post J.A. Start of induction of labour with oxytocin in the morning or in the evening. A randomised controlled trial. *BJOG*. 2009; 116 (4): 562–568.
 18. Bedrosian T.A., Herring K.L., Walton G.C., Fonken L.K., Weil Z.M., Nelson R.J. Evidence for feedback control of pineal melatonin secretion. *Neurosci Lett*. 2013; 542 (10): 123–125.
 19. Bellipanni G., Bianchi P., Pierpaoli W., Bulian D., Ilyia E. Effects of melatonin in perimenopausal women and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp. Gerontol.* 2001; 36 (2): 297–310.
 20. Benitez-King G. Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. *Experientia* 1993; 49 (8): 635–641.
 21. Blanks A.M., Shmygol A., Thornton S. Regulation of oxytocin receptor signaling. *Semin. Reprod. Med.* 2007; 25 (1): 52–59.
 22. Boden M.J., Varcoe T.J., Kennaway D.J. Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2013; 113 (3): 387–397.
 23. Bojanowska., Forsling M.L. The effect of melatonin on vasopressin secretion in vivo: Interactions with acetylcholine and prostaglandins. *Brain Res. Bul.* 1997; 42 (6): 457–461.
 24. Bubenik G.A., Blask D.E., Brown G.M., Maestroni G., Pang S.F., Reiter R.J., Viswanathan M., Zisapel N. Prospects on the clinical utilization of melatonin. *Biol. Signals Recept.* 1998; 7 (4): 195–219.
 25. Cagnacci A., Soldani R., Melis G.B., Volpe A. Diurnal rhythms of labor and delivery in women: modulation by parity and reasons. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1998; 178 (1): 140–145.
 26. Cardinali D.P., Lynch H.J., Wurtman R.J. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. *Endocrinology*. 1972; 91 (5): 1213–1218.
 27. Carrillo-Vico A., Guerrero J.M., Lardone P.J., Reiter R.J. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*. 2005; 27 (2): 189–200.
 28. Caumo W., Levandovski R., Hidalgo M.P. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J. Pain*. 2009; 10 (1): 100–108.
 29. Chen Y-C., Sheen J-M., Tiao M-M., Tain Y-L., Huang L-T. Role of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 5380–5401.
 30. Dubocovich M.L. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep. Med.* 2007; 8 (suppl. 3): 34–42.
 31. El-Raey M., Geshi M., Somfai T., Kaneda M., Hirako M., Abdel-Ghaffar A.E., Sosa G.A., El-Roos M.E.A., Nagai 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 (4): 250–262.
 32. Esposito F., Paterniti I., Mazzon E. et al. Melatonin reduces hyperalgesia with inflammation. *J. Pineal. Res.* 2010; 49 (4): 321–331.
 33. Fjaerli O., Lund T., Osterud B. The effect of melatonin on cellular activation processes in human blood. *J. Pineal Res.* 1999; 26 (1): 50–55.
 34. Forsling M.L. Diurnal rhythms in neurohypophysial function. *Exp. Physiol.* 2000; 85: 179–186.

35. Forsling M.L., Stoughton R., Zhou Y., Kelestimir H., De-maine C. The role of the pineal in the control of patterns of neurohypophysial hormone secretion. *J. Pineal Res.* 1993; 14(1): 45–51.
36. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (3): 245–257.
37. Gitto E., Aversa S., Salpietro C.D., Barberi I., Arrigo T., Trimarchi G., Reiter R.J., Pellegrino S. Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (3): 291–295.
38. Glatre E., Bjerkedal T. The 24-hour rhythmicity of birth. A populational study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1983; 62(1): 31–36.
39. Hardeland R., Madrid J.A., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J. Pineal Res.* 2012; 52. (2):139–166.
40. Iams J.D., Newman R.B., Thom E.A., Goldenberg R.L., Mueller-Heubach E., Maowad A., Sibai B.M., Caritis S.N., Miodovnik M., Paul R.H., Dombrowski M. P., Thurnau G., McNellis D. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346 (4): 250–255.
41. 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; 108. (4): 1146–1151.
42. Iwasaki, Nakazawa K., Sakai J., Kometani K., Mitsutoshi I., Yoshimura Y., Maruyama T. Melatonin as a local regulator of human placental function. *J. Pineal Res.* 2005; 39 (3): 261–265.
43. Kaiser I.H., Halberg F. Circadian periodic aspects of birth. *Ann. NY Acad. Sci.* 1962; 98: 1056–1068.
44. Kaneko Y., Hayashi T., Yu S., Tajiri N., Bae E.C., Solomita M.A., Cheda S.H., Weinbren N.L., Parolini O., Borlongan C.V. Human amniotic epithelial cells express melatonin receptor NT1, but not melatonin receptor MT2: A new perspective on neuroprotection. *J. Pineal Res.* 2011; 50 (3): 272–280.
45. King P.D. Increased frequency of birth in the morning hours. *Science.* 1956; 123 (3205): 985–986.
46. Kivela A. Serum melatonin during human pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenhagen).* 1991; 124 (3): 233–237.
47. Kivela A., Kauppila A., Leppaluoto J., Vakkuri O. Serum and amniotic fluid during human labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69 (5): 1065–1068.
48. Klein D.C., Moore R.Y. Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 1979; 174 (2): 245–262.
49. Korkmaz A., Reiter R.J., Topal T., Manchester L.C., Oter S., Tan D.X. Melatonin, an established antioxidant worthy of clinical use. *Mol. Med.* 2009; 15 (1–2): 43–50.
50. Kvetnoy I.M. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem. J.* 1999; 31 (1):1–12.
51. Kvetnoy I., Sandvik A.K., Waldum H.L. The diffuse neuroendocrine system and extrapineal melatonin. *J. Mol. Endocrinol.* 1997; 18 (1): 1–3.
52. Lago P. Premedication for non-emergency intubation in the neonate. *Minerva Pediatr.* 2010; 62 (3 Suppl. 1): 61–63.
53. Landesman R., Wilson K.H. Relaxant effect of diazepam on uterine muscle. *Obstet. Gynecol.* 1965; 26 (4): 552–556.
54. Lanoix D., Berhdadi H., Lafond J., Vaillancourt C. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. *J. Pineal Res.* 2008; 45 (1): 50–60.
55. Lanoix D., Lacasse A.A., Reiter R.J., Vaillancourt C. Melatonin: the smart killer: the human trophoblast as a model. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 348 (1): 1–11.
56. Lanoix D., Lacasse A.A., Reiter R.J., Vaillancourt C. Melatonin: the watchdog of villous trophoblast homeostasis against hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress and apoptosis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013; 38 (1–2): 35–45.
57. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Mon W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 1958; 80: 2587.
58. Leunay J.M., Lemaitre B.J., Husson H.P., Dreux C., Hartmann L., da Prada M. Melatonin synthesis by rabbit platelets. *Life Sci.* 1982; 31 (14): 1487–1494.
59. Lew G.M. Morphological and biochemical changes in the pineal gland in pregnancy. *Life Sci.* 1987; 41 (24): 2589–2596.
60. Lindow S.W., Jha R.R., Thompson J.W. 24-hour rhythm to the onset of preterm labor. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 107 (9): 1145–1148.
61. Macchi M.M., Bruce J.N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2004; 25 (3–4): 177–195.
62. Maganin C.C., Fuchs L.F., Simoes R.S., Oliveira-Filho R.M., De Jesus Simoes M., Barakat E.C., Soares J.M. Jr. Effects of melatonin on ovarian follicles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 166 (2): 178–184.
63. Maitra S., Baidya D.K., Khanna P. Melatonin in perioperative medicine: Current perspective. *Saudi. J. Anaesth.* 2013; 7 (3): 315–321.
64. Maitra S.K., Chatteraj A., Mukherjee S., Moniruzzaman M. Melatonin: a potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013; 181: 215–222.
65. Mallo C., Zaidan R., Galy G., Vermeulen E., Brun J., Chazot G., Claustrat B. Pharmacokinetics of melatonin in man after intravenous infusion and bolus injection. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38 (3): 297–301.
66. Mauriz J.L., Collado P.S., Veneroso C., Reiter R.J., Gonzalez-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (1): 1–14.
67. Milczarek R., Hallmann A., Sokolowska E., Kaletha K., Klimek J. Melatonin enhances antioxidant action of alpha-tocopherol and ascorbate against NADPH and iron-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria. *J. Pineal Res.* 2010 (2); 49: 149–155.
68. Mitchell M.D., Sayers L., Keirse M.J., Anderson A.B., Turnbull A.C. Melatonin in amniotic fluid during human parturition. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 85 (9): 684–686.

69. Mowafi H.A., Ismail S.A. Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia. *Anesth. Analg.* 2008; 107. (4): 1422–1426.
70. Naquib M., Samarkandi A., Moniem M.A., Mansour Eel-D., Alshaer A.A., Al-Ayyaf H.A., Alshaer A.A., Al-Ayyaf H.A., Fadin A., Alharby S.W. Effects of melatonin premedication on propofol and thiopental induction dose-response curves: A prospective, randomized, double blind study. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (6): 1448–1452.
71. Nakamura Y., Tamura H., Kashida S., Takayama H., Yagamata Y., Karube A. et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J. Pineal Res.* 2001; 30 (1): 29–31.
72. Ochoa-Sanchez R., Rainer Q., Comal S., Spadoni G., Bedini A., Rivara S., Frascini F., Mor M., Tarzia G. Gobbi G. Anxiolytic effects of the melatonin MT (2) receptor partial agonist UCM765: comparison with melatonin and diazepam. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych.* 2012; 39(2): 318–325.
73. Ogasawara T., Adachi N., Nishijima M. Melatonin levels in maternal plasma before and during delivery, and in fetal and neonatal plasma. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1991; 43 (3): 335–341.
74. Olcese J. Circadian aspects of mammalian parturition: a review. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 349 (1): 62–67.
75. Olcese J., Lozier S., Paradise C. Melatonin and the circadian timing of human parturition. *Reprod. Sci.* 2013; 20 (2): 168–174.
76. Pang S.F., Tang P.L., Tang G. W., Yam A.W., Ng K.W. Plasma levels of immunoreactive melatonin, estradiol, progesterone, follicle stimulating hormone, and beta- human chorionic gonadotropin during pregnancy and shortly after parturition in humans. *J. Pineal. Res.* 1987; 4 (1): 21–31.
77. Raikhl N.T., Kvetnoy I.M. Melatonin and enterochromaffine cells. *Acta Histochem.* 1976; 55 (1): 19–24.
78. Reiter R.J. Evidence for refractoriness of the pituitary-gonadal axis to the pineal gland in golden hamsters and its possible implications in annual reproductive rhythms. *Anat. Rec.* 1972; 173 (3): 365–371.
79. Reiter R.J. Melatonin: Clinical relevance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 17 (2): 273–285.
80. Reiter R.J., Richardson B.A., Matthews S.A., Lane S.J., Ferguson B.N. Rhythms of immunoreactive melatonin in the retina and Harderian glands of rats: persistence after pinealectomy. *Life Sci.* 1983; 32 (1): 1229–1236.
81. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Manchester L.C., Tan D-X. Peripheral Reproductive Organ Health and Melatonin: Ready for Prime Time. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14 (4): 7231–7272.
82. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Rosales-Corral S.A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology Human Reproduction Update 2013; 10: 1–15
83. Reppert S.M., Godson C., Mahle C.D., Weaver D.R., Slaughterhaupt S., Gusella J.F. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92. (19): 8734–8738.
84. Reppert S.M., Weaver D.R., Ebisawa T., Mahle C.D., Kola-kowski. Cloning of a melatonin-related receptor from human pituitary. *FEBS Lett.* 1996; 386 (2–3): 219–224.
85. Reppert S.M., Weaver S.A., Rivkees S.A., Stopa E.G. Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science.* 1988; 242 (4875): 78–81.
86. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolini I., Herrera F., Martin V., Reiter R.J. Regulation antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J. Pineal Res.* 2004; 36 (1): 1–9.
87. Roenneberg T., Aschoff J. Annual rhythm of human reproduction. *J. Biol. Rhythms.* 1990; 5 (30): 195–216.
88. Rohr U.D., Herold J. Melatonin deficiencies in women. *Maturitas.* 2002; 41 (Suppl.1): 85–104.
89. Roizen J., Luedke C.E., Herzog E.D., Muglia L.J. Oxytocin in the Circadian Timing of Birth. *PLoS ONE.* 2007; 9: 1–4.
90. Sanchez-Barcelo E. N., Hellner N., Middendorf R., Mueller D., Olcese J. The human myometrium as a target for melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (2): 908–913.
91. Schlambitz-Loutsevitch N., Hellner N., Middendorf R., Muller D., Olcese J. The human myometrium as a target for melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (2): 908–913.
92. 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; 95 (6): 2902–2908.
93. Sharkey J.T., Puttaramu R., Word R.A., Olcese J. Melatonin Synergizes with Oxytocin to Enhance Contractility of Human Myometrial Smooth Muscle Cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (2): 421–427.
94. Shavali S., Ho B., Govitrapong P. et al.. 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; 64 (6): 471–479.
95. Shi L., Li N., Bo L., Xu Z. Melatonin and hypothalamic-pituitary- gonadal axis. *Curr. Med. Chem.* 2013; 20 (15): 2017–2031.
96. Slominski R.M., Reiter R.J., Schlambitz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slomonski A.T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 351 (2): 152–166.
97. Srinivasan V., Lauterbach E.C., Ho K.Y., Acuna-Castroviejo D., Zakaria R., Brzezinski A. Melatonin in antinociception: its therapeutic applications. *Curr. Neuropharmacol.* 2012; 10 (2): 167–178.
98. Taggart M.J., Arthur P., Zielnik B., Mitchell B.F. Molecular pathways regulating contractility in rat uterus through late gestation and parturition. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207(1): 15–24.
99. Takahashi J.S. Circadian rhythms. ICER is nicer at night (sir!). *Curr. Biol.* 1994; 4 (2): 165–168.
100. Takayama H., Nakamura Y., Tamura H., Yamagata Y., Harada A., Nakata M., Sugino N., Kato H. Pineal gland (melatonin) affects the parturition time, but not luteal function

- and fetal growth in pregnant rats. *Endocr. J.* 2003; 50 (1): 37–43.
101. Tamura H., Nakamura Y., Terron M.P., Flores L.J., Manchester L.C., Tan D.-X., Sugino N., Reiter R.J. Melatonin and pregnancy in the human. *Reproductive Toxicology*. 2008; 25(3): 291–303.
 102. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Aasada H., Yamagata Y., Sugino N. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr. J.* 2013; 60. (1): 1–13.
 103. Tan D.X., Manchester L.C., Liu X., Rosales-Corral S.A., Acuna-Castroviejo D., Reiter R.J. 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 (2): 127–138.
 104. Tan D.X., Manchester L.C., Terron M.P., Flores L.J., Reiter R.J. One molecule, many derivatives: a never — ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal. Res.* 2007; 42 (1): 28–42.
 105. Tsang A.H., Barclay J.L., Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J. Mol. Endocrinol.* 2014; 52(1): 1–16.
 106. Urata Y., Honma S., Goto S., Todoroki S., Lida T., Cho S., Honma K., Kondo T. Melatonin induces gamma-glutamyl-cysteine synthetase mediated by activator protein-I in human vascular endothelial cells. *Free Radic. Bio. Med.* 1999; 27 (7–8): 838–847.
 107. Vacas M.I., Del Zar M.M., Martinuzzo M., Cardinali D.P. Binding sites for [3H]-melatonin in human platelets. *J. Pineal. Res.* 1992; 13 (2): 60–65.
 108. Vatish T.J., Steer P.J., Blanks A.M., Horn M., Thorton S. Diurnal variation is lost in Preterm deliveries before 28 weeks of gestation. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 107: 1145–1148.
 109. Venegas C., Garcia J.A., Escames G., Ortiz F., Lorez A., Doerrier C., Garcia-Corzo L., Lorez L.C., Reiter R.J., Acuna-Castroviejo D., Extrapineal melatonin analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (2): 217–227.
 110. Weaver D.R., Reppert S.M. The Mel1a melatonin receptor gene is expressed in human suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport*. 1996; 8 (1): 109–112.
 111. Wilhelmsen M., Amirian I., Reiter R.J., Rosenberg J., Gogenur I. Analgetic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J. Pineal. Res.* 2011; 51 (3): 270–277.
 112. Yie S.-M., Niles L.P., Youglai E.V. Melatonin receptors on human granulosa cell membranes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80 (5): 1747–1749.

■ Адреса авторов для переписки

Айламазян Эдуард Карпович — академик РАН, з.д.н., профессор, директор ФГБУ «НИИAG им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Евсюкова Инна Ивановна — д.м.н., профессор, руководитель отделения физиологии и патологии новорожденных детей. ФГБУ «НИИAG им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** eevs@yandex.ru.

Кветной Игорь Моисеевич — д.м.н., з.д.н., профессор, руководитель отдела патоморфологии. ФГБУ «НИИAG им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

Aylamazyan Edvard Karpovich — academician, professor, the chief. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Evsyukova Inna Ivanovna — D. Sci., professor head of the Department of Physiology and Pathology of newborns. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** eevs@yandex.ru.

Kvetnoy Igor Moiseyevich — MD, professor. The head of a Department of patomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.