

Применение мелатонина в акушерско-гинекологической практике

Е.А.Гафарова, Л.И.Мальцева

ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме

В обзоре показана значимость эпифиза и его гормона мелатонина в регуляции функции репродуктивной системы; при гинекологической патологии; в акушерской практике. Приведены возможности комплексного лечения гиперпластических процессов эндометрия, коррекции симптомов патологического климакса с помощью препарата экзогенного мелатонина (Мелаксен).

Ключевые слова: ишиковидная железа, мелатонин, циркадные ритмы, климактерический синдром, гиперпластические процессы эндометрия.

The use of melatonin in obstetric practice

E.A.Gafarova, L.I.Maltseva

Summary

This review shows the role of the pineal gland and its main hormone melatonin in the regulation of the reproductive system, gynecological pathology and obstetric practice, given the possibility of correcting certain pathological states by administration of exogenous melatonin (Melaxen).

Key words: the pineal gland, melatonin, circadian rhythms, menopausal syndrome, endometrial hyperplasia.

Сведения об авторах

Гафарова Елена Алековна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ДПО КГМА. E-mail: lenochkae@list.ru

Мальцева Лариса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ДПО КГМА

Секреторные клетки эпифиза выделяют в кровь гормон мелатонин – одно из эволюционно древнейших биохимических веществ. Мелатонин был открыт американским дерматологом А.Лернером в 1950-х годах. Данный гормон синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающей в организм с пищей. Попав с кровотоком в эпифиз, триптофан превращается в серотонин с участием ферментов триптофангидроксилазы и 5-окситриптофандекарбоксилазы, затем с помощью ферментов N-ацетилтрансферазы и оксииндол-О-метилтрансферазы из серотонина образуется мелатонин. Он не накапливается в эпифизе, а немедленно выбрасывается в кровь и спинномозговую жидкость. Эпифиз у человека увеличивается примерно до 2 лет и сохраняет более или менее постоянный размер до 18–20 лет, позднее в нем откладываются соли кальция и магния. Содержание мелатонина в плазме крови у человека ночью варьирует от 60 до 110 нг/мл, днем – ниже 20 нг/мл. Установлена тесная корреляция между уровнем мелатонина в плазме крови и количеством метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина в плазме и моче, соответственно, его суточная экскреция отражает продукцию мелатонина. У большинства здоровых людей зарегистрирована стабильность индивидуальной ритмической секреции мелатонина с индивидуальными ее колебаниями, у остальных секреция его может быть аритмична [17]. При патологии возможно нарушение циркадного биоритма экскреции мелатонина с мочой наряду с количественными изменениями. Соответственно, можно определить содержание мелатонина в организме простым неинвазивным способом в суточной моче и по отклонениям его уровня судить о тех или иных нарушениях.

Выделяют центральное и периферическое звенья мелатонинпродуцирующих клеток. Центральное звено включает мелатонинпродуцирующие клетки пинеальной железы и зрительной системы [14, 22]. К периферическому звену следует отнести все остальные апудоциты в других органах. Клетки, продуцирующие мелатонин, обнаружены в желудочно-кишечном тракте, печени, почках, надпочечниках, поджелудочной, щитовидной железе, яичниках, эндометрии и других органах [7, 14], что отражает его ключевую роль как межклеточного нейроэндокринного регулятора и координатора многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов. Экстрапинеальный мелатонин также может действовать как типичный гормон, достигая далеко расположенных клеток-мишеней с помощью кро-

вотока [13]. Таким образом, мелатонин обладает не только центральным, но и периферическим действием.

Молекулярные механизмы действия эпифизарного мелатонина остаются до сих пор не изученными. Предполагается, что мелатонин через свои рецепторы на гонадотрофах действует на секрецию в кровь гормонов гипофиза и посредством уже гонадотропинов – на репродуктивную систему. Эпифизарный контроль за деятельностью желез внутренней секреции осуществляется двумя путями: прямо – через специализированные рецепторы в тканях желез и опосредованно – за счет вмешательства в деятельность центральных механизмов регуляции всей эндокринной сферы. Не исключено, что эффекты мелатонина могут осуществляться посредством и других механизмов. Циркулирующий мелатонин влияет на собственный уровень по принципу отрицательной обратной связи через мелатониновые рецепторы, которые в достаточном количестве присутствуют на мембране пинеалоцитов. Значительная плотность рецепторов, как мелатонина, так и нейромедиаторов, обнаружена в клетках самого эпифиза [6]. Установлена неодинаковая чувствительность рецепторов на протяжении суток с максимумом в ночные часы. Также показана четкая корреляция между колебаниями числа мест связывания мелатонина в гипоталамусе животных и величиной ответа на мелатонин. Предполагается существование не только ритма выделения мелатонина пинеальной железой, но и ритма чувствительности периферических рецепторов к воздействию данного гормона [9]. Кроме того, в эпифизе идентифицированы разные гормональные рецепторы [21], что указывает на наличие взаимовлияний между ним и другими эндокринными органами.

Биохимические эффекты экзогенного мелатонина определяются запуском секреции эндогенного гормона либо других эпифизарных факторов [24].

Участие в регуляции эндокринной системы

Мелатонин участвует в регуляции многих важных физиологических процессов, таких как созревание и развитие половых органов. Он стимулирует поглощение глюкозы и депонирование гликогена в тканях, увеличивает концентрацию аденозинтрифосфата и креатинфосфата, стимулирует метаболизм свободных радикалов, иммунный ответ, пролиферацию и дифференцировку клеток, противоопухолевое действие [10].

В секреторной активности эпифиза выделяют три периода: максимальная секреция мелатонина отмечена в детском возрасте; в 11–14 лет снижение продукции мелатонина эпифизом запускает гормональные механизмы полового созревания. И еще одно значимое снижение активности железы совпадает по времени с наступлением менопаузы [18], поэтому резкое снижение мелатонина наблюдается в возрастном периоде от 45 до 60 лет. По мере старения снижаются не только базальный уровень, но и пики секреции мелатонина [2, 3].

Примером первичного вмешательства мелатонина в секреторные процессы периферических желез может являться отношение эпифиза с яичниками [5, 6]. Эстрадиол, добавленный в среду, которая содержит эпифизарную ткань в концентрации, близкой к физиологической, усиливает О-метилирование N-ацетилсеротонина в мелатонин. Из этого следует, что относительный или абсолютный дефицит эстрогенов, неизбежно сопровождающий старение женского организма, приводит к существенным сдвигам в регуляторных системах универсального реагирования [1, 3, 18]. Прогрессирующее снижение в постменопаузе уровня эстрогенов, являющихся неферментативным звеном антиоксидантной системы, приводит к снижению антиоксидантной защиты и обуславливает снижение стрессоустойчивости организма женщины за счет нарастающего дисбаланса между про- и антиоксидантными процессами [15]. Заместительная гормональная терапия эстрогенами в сочетании с мелатонином приводит к более быстрому восстановлению повреждений [16]. Нарушение суточного ритма смены светового режима приводит к десинхронизации выработки мелатонина. Искусственное увеличение продолжительности светового периода в течение дня у крыс увеличивает продолжительность эстрального цикла и в некоторых случаях нарушает регулярность. Круглосуточное воздействие света у большинства грызунов в короткие сроки приводит к развитию персистирующего эструса, а затем переходит в анэструс, который является эквивалентом климактерического синдрома у женщин. Подобные закономерности характерны и для человеческого организма. Так, воздействие света в ночное время укорачивает продолжительность менструального цикла (МЦ) у женщин с длинной цикла более 33 дней [4].

Проходя через плаценту, эндогенный мелатонин способен регулировать циркадный ритм плода через организацию функции супрахиазматического ядра. Отсутствие этого синхронизирующего эффекта может привести к нейроповеденческим отклонениям у потомства. Кроме того, мелатонин защищает развивающийся плод от окислительного стресса. Гормон производится в плаценте и способен поддерживать оптимальную функцию этого органа [27]. Исследования, проведенные отечественными и зарубежными учеными, показали, что длительная работа в ночную смену приводит к увеличению частоты развития рака молочной железы у женщин [8].

Накоплены и данные об изменении у женщин продукции мелатонина в зависимости от фазы МЦ. Они носят неоднозначный характер. R.Reiter (1980 г.) не выявил различий в секреции мелатонина на разных стадиях МЦ. У молодых женщин с нормальным МЦ минимальные уровни мелатонина регистрируются в овуляторную фазу. Снижение экскреции мелатонина в этот период, по мнению С.В.Герман (1993 г.), способствует уменьшению ингибирующего влияния на гонады и, очевидно, связано с наступлением овуляции и с последующим расцветом желтого тела на фоне еще не резко увеличивающейся инкреторной функции эпифиза. Отмеченные изменения связывают с влиянием мелатонина на продукцию гонадотропинов, вазопрессина и окситоцина. При изучении МЦ прослеживалась некоторая антагонистичность между уровнями содержания в моче мелатонина и тропных гормонов гипофиза – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ), в меньшей степени – половых гормонов эстрогенов и прогестерона. Предполагая такую зависимость и воздействуя на работу шишковидной железы путем применения внешних факторов, можно регулировать продукцию мелатонина. К.В. Даниленко, Е.А.Самойлова в 2007 г. показали, что экспозиция яркого света по утрам в фолликулярную фазу у женщин с несколько удлиненным МЦ и бесплодием приводит к укорочению цикла и нормализации уровней гипофизарных гормонов, росту фолликула и увеличению числа овуляций.

Значительный интерес представляют исследования влияния мелатонина на уровень пролактина, так как хорошо известно, что пролактин вовлечен в регуляцию продукции эстрогенов. Однако данные литературы по этому вопросу неоднозначны. Одни авторы обнаружили стимулирующий эффект мелатонина на секрецию пролактина, в то время как другие – угнетающий, не оговаривая при этом, как правило, времени проведения эксперимента [9, 10]. В работе Ф.А.Фаттаховой (1987 г.) была показана повышенная суточная экскреция мелатонина с мочой у больных с гиперпролактинемией. Лечение пациентов Парлоделом приводило не только к нормализации уровня пролактина, но и к снижению экскреции мелатонина [19]. С другой стороны, Э.Б.Арушанян (1991 г.) выявил, что продолжительное (в течение нескольких недель) введение мелатонина людям снижает уровень пролактина в введении крови [6]. L.Gao и соавт. (2001 г.) в эксперименте показали дозозависимое ингибирующее действие мелатонина на рост пролактиномы, вызванной 17 β -эстрадиолом. Подавляющий эффект мелатонина на секрецию пролактина происходит путем ингибирования экспрессии гена пролактина и синтеза ДНК. Мелатонин способен регулировать ночную секрецию пролактина независимо от сна. Кроме того, умеренная гиперпролактинемия может быть необычайно чувствительна к введению мелатонина.

Повышенная амплитуда и продолжительность секреции мелатонина определяются при гипоталамической аменорее. При недостаточности секреции мелатонина эпифизом происходит повышение продукции ФСГ, персистенция фолликула или поликистоз яичников, что в конечном итоге приводит к гиперэстрогении.

У больных с надпочечниковой гиперандрогенией R.Luboshyetzky и соавт. (2002 г.) выявили более высокие уровни экскреции мелатонина сульфата с мочой, чем у пациенток с идиопатическим гирсутизмом и у здоровых женщин. То же было выявлено и у больных с синдромом поликистозных яичников [18]. На фоне лечения Диане-35 экскреция мелатонина сульфата снижалась до нормальных значений. Назначение половых стероидных гормонов модулирует работу шишковидной железы и снижает синтез мелатонина через активацию специфических андрогеновых и эстрогеновых рецепторов. Не исключена связь гормонов с иными, чем мелатонин, эпифизарными субстанциями. Так, эпифизарные пептиды влияют на метаболизм триптофана, усиливая процессы его превращения в серотонин и затем в мелатонин. С возрастом интенсивность этих процессов уменьшается [12]. Однако делать какое-либо заключение о влиянии эндокринных органов на активность эпифиза, в частности на синтез и секрецию мелатонина, у людей преждевременно.

Противоопухолевая активность

Одним из наиболее важных свойств мелатонина следует признать его противоопухолевую активность. В настоящее время общепризнано, что экспериментальные воздействия, которые активизируют функцию пинеальной железы, или введение мелатонина сокращают число случаев возникновения и развития опухолей, в то время как пинеалэктомия стимулирует рост опухолей. Важным моментом в понимании роли мелатонина является его способность препятствовать росту опухоли, блокируя стимулирующие эффекты других гормонов и факторов роста. Опубликованы сообщения, касающиеся ингибирующего действия мелатонина на рост клеток, зависимых от половых стероидных гормонов, а также на развитие экспериментальных злокачественных опухолей в условиях *in vivo* и *in vitro* [15, 25, 26]. Во многих ситуациях одним из вариантов реакции на развитие опухолей является уменьшение содержания мелатонина.

Приведенные ранее данные о влиянии мелатонина на разные уровни регуляции овуляторно-менструальной

функции, пролиферацию клеток и канцерогенез подтверждают регуляторную роль мелатонина в возникновении гиперпластических процессов эндометрия. Связь между нарушением синтеза, метаболизма мелатонина и патогенезом рака тела матки показана во многих работах [12–14, 21]. Снижение уровня синтеза и секреции мелатонина рассматривается как дополнительный фактор риска для развития рака тела матки, так как мелатонин обладает антиэстрогенными свойствами. Изучение содержания мелатонина в крови у 10 женщин с аденокарциномой тела матки обнаружило существенное снижение его концентрации по сравнению со здоровыми пациентками. При анализе циркадного ритма мелатонина у пациенток с раком тела матки также наблюдали сокращение ритма продукции мелатонина (до 80%) по сравнению со здоровыми людьми.

В регуляции гомеостаза эндометрия принимают участие не только эстрогены, но и биогенные амины и пептидные гормоны, вырабатываемые клетками АПУД-системы. Нормальная слизистая оболочка полости матки содержит апудоциты в небольшом количестве. В атрофичном эндометрии апудоциты не найдены. В гиперплазированном эндометрии эндокринные клетки выявлены у 13,8% обследованных, при этом происходит увеличение числа апудоцитов по сравнению с нормой до $24,6 \pm 2,34$. У больных с полипами апудоциты не удалось идентифицировать ни в одном из наблюдений. Апудоциты эндометрия продуцируют мелатонин, серотонин, хорионический гонадотропин – вещества, способные влиять на процессы клеточного деления, замедляя пролиферацию клеток и опухолевый рост. Вместе с тем обнаружение высокого содержания апудоцитов при железистой и атипической гиперплазии эндометрия указывает на высокий риск малигнизации.

Собственные данные

Проведенные нами исследования показали, что в отличие от здоровых женщин при гиперпластических процессах эндометрия происходят разнонаправленные изменения секреции мелатонина, которые демонстрируют степень нарушения компенсаторных возможностей организма. В целом при гиперплазии эндометрия наблюдается уменьшение секреции мелатонина в основном за счет снижения ночного синтеза, причем, чем дольше протекает заболевание, тем ниже уровень мелатонина определяется у больной. Снижение значений мелатонина сопровождается достоверным повышением количества свободного прогестерона в сыворотке крови.

При изучении эффективности разных схем гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия была показана эффективность гестагенной терапии гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с препаратом мелатонина Мелаксен. У женщин с простой формой гиперплазии эндометрия без атипии, получавших терапию гестагенами в сочетании с мелатонином по 3 мг за 30 мин до сна в течение 3 мес, происходили повышение уровня мелатонина до контрольных значений, нормализация показателей эстрадиола, пролактина, уровня прогестерона в сыворотке крови и не было резких колебаний уровней тестостерона. У 86,7% женщин зарегистрирован полный эффект. Это подтверждает, что назначение мелатонина в комбинации с традиционной гормональной терапией способствует улучшению результатов лечения больных с гиперплазией эндометрия без атипии [14].

Терапия климактерического синдрома

На сегодняшний день наиболее изученной областью применения мелатонина в гинекологической практике является лечение климактерических расстройств. У людей в разные возрастные периоды выявлена взаимосвязь между активностью эпифиза и гипоталамо-гипофизарной-гонадной оси. Период менопаузы сопровождается изменениями в функции гипоталамуса и лимбической системы, синтезе и метаболизме нейротрансмиттеров, происходит снижение содержания серотонина в тканях мозга, его концентрация уменьшается на 50%, а также отмечается дисбаланс серотонина и мелатонина. Этот факт подтверждается у всех

млекопитающих. Участие мелатонина в регуляции эстральных циклов доказывается геронтологическими исследованиями, показавшими, что хроническое введение этого гормона старым крысам, у которых нарушается ритм его синтеза, отодвинуло у них сроки завершения половой цикличности. Было показано, что циркадная ритмичность мелатонина и абсолютные значения в плазме крови сравнимы у человека и обезьян. Содержание мелатонина в плазме периферической крови у самок макак-резус претерпевает высокоамплитудный суточный ритм, сходный с циркадным ритмом мелатонина у человека. В процессе старения у обезьян снижаются как среднесуточная концентрация мелатонина, так и его содержание в ночные часы. У старых женщин среднесуточная концентрация мелатонина также снижается и составляет $38,1 \pm 2,7$ пг/мл, что гораздо ниже уровня мелатонина, наблюдаемого у здоровых молодых. Пептидные препараты эпифиза в малых дозах восстанавливают нарушенную секрецию мелатонина у старых обезьян в ночное время и эстральные циклы [17].

R.Slopien и соавт. (2003 г.) изучали течение климактерического синдрома в зависимости от уровня серотонина. Было выявлено прогрессивное снижение уровня серотонина с $97,7 \pm 16,6$ нг/мл у женщин с легким климактерическим синдромом до $36,2 \pm 24,1$ нг/мл у женщин со средним и тяжелым синдромом. Это косвенно подтверждает, что введение экзогенного мелатонина может способствовать нормализации состояния женщин с климактерическим синдромом. Исследование, проведенное нами, подтвердило этот факт и позволило установить такую же прямую зависимость между тяжестью климактерического синдрома у женщин и уровнем секреции эндогенного мелатонина. Было выявлено, что количество мелатонина сульфата в суточной моче у больных с тяжелым климактерическим синдромом составило $35,09 \pm 3,5$ нг/мл, что в 2,27 раза ниже, чем у здоровых, у женщин со среднетяжелым синдромом – $44,01 \pm 7,92$ нг/мл, что в 1,82 раза ниже контрольных цифр, при легком течении климакса значения мелатонина равнялись $45,91 \pm 12,42$ нг/мл – в 1,7 раза ниже группы сравнения. У женщин с низким уровнем мелатонина сульфата в суточной моче степень тяжести климактерического синдрома зависела от степени повышения ФСГ и ЛГ, причем уровни гормонов гипофиза повышались пропорционально друг другу. На таком фоне изменения секреторной активности гипофиза со значительным повышением гонадотропных гормонов вполне логичны, поскольку у этих женщин отсутствует сдерживающее воздействие гормона шишковидной железы на гипофиз или оно недостаточно. Кроме того, в исследовании была продемонстрирована зависимость метаболических и медиаторных изменений, возникающих у женщин с климактерическим синдромом, от степени снижения секреции мелатонина. Включение в схему лечения климактерического синдрома препарата мелатонина Мелаксен позволило улучшить результат терапии. Женщинам с легким климактерическим синдромом Мелаксен назначался в виде монотерапии по 1,5 мг за 30 мин до сна в течение 3 мес, затем по мере необходимости курсы повторялись. Больным с тяжелым и среднетяжелым климактерическим синдромом препарат назначался в сочетании с препаратами для заместительной гормональной терапии в той же дозе – 1,5 мг. На фоне такой комбинированной терапии уже после 1-го месяца лечения выявлена нормализация биохимических, гормональных и медиаторных изменений. Пациентки отмечали уменьшение приливов, улучшение общего самочувствия и повышение работоспособности в отличие от женщин, которые получали только гормональную терапию [11].

Участие мелатонина в развитии акушерской патологии

Перспективным направлением изучения функции шишковидной железы и интересной областью применения экзогенного мелатонина является акушерство.

Исследования S.Yellon, проведенные на беременных овцах в последний триместр беременности, показали, что шишковидная железа ответственна за 24-часовую цикличность выработки мелатонина не только у взрослой овцы,

но и у ее плода. В 1979 г. были выявлены более высокие уровни мелатонина в пуповинной крови в конце беременности у женщин при доношенном сроке, чем при преждевременных родах [26]. Другое исследование показало циркадные изменения содержания мелатонина в грудном молоке у женщин через 3 мес после родов, причем уровень мелатонина в венозной плазме женщины напрямую коррелировал с уровнем мелатонина в грудном молоке. Содержание мелатонина в ночное время в плазме составило 280 ± 34 пмоль/л, а в грудном молоке – 99 ± 26 пмоль/л, тогда как в дневное время мелатонин не определялся ни в венозной плазме, ни в грудном молоке [25]. Есть данные современных исследований, показывающие, что мелатонин влияет на сократимость миометрия в поздние сроки беременности. Действие мелатонина осуществляется через рецепторы MTNR1B, которые экспрессируются в миометрии и синергично с окситоцином приводят к маточным сокращениям. Подавление эндогенного мелатонина с помощью яркого света приводит к обратимому подавлению сокращений матки [29].

Заключение

Таким образом, приведенный литературный обзор показывает, что мелатонин обладает уникальными адаптивными, регулирующими возможностями, нарушение продукции мелатонина в любом возрасте может привести к серьезным расстройствам функционирования репродуктивной системы. Использование экзогенного мелатонина для лечения патологического климакса и гиперпластических процессов эндометрия в виде монотерапии или в комбинации с традиционными препаратами уже позволяет повысить эффективность терапии. К сожалению, на сегодняшний день в литературе нет информации о применении препаратов мелатонина в акушерской практике. Учитывая приведенные данные о механизмах влияния эндогенного мелатонина на органы репродуктивной системы вне беременности, вопрос дальнейшего изучения влияния эндогенного и экзогенного мелатонина является перспективным направлением как в акушерстве, так и в гинекологии.

Список использованной литературы

1. Андреева НИ, Асина ВВ, Либерман СС. Мелатонин: фармакологические свойства и клиническое применение. *Химико-фармацевтический журн.* 1999; 8: 49–52.
2. Анисимов ВН, Хавинсона ВХ, Морозова ВГ. Роль пептидов эцифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования. *Успехи современной биологии.* 1993; 113 (6): 752–62.
3. Анисимов ВН. Функция эцифиза при раке и старении. Под ред. ВНАнисимова, РДРейтера. *Вопр. онкологии.* 1990; 36 (3): 259–67.
4. Анисимов ВН. Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике. СПб: Система, 2007.
5. Артымук НВ, Ушаков АВ. Гипоталамический синдром и постменопауза. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2003; 2: 52–4.
6. Арушанян ЭБ, Арушанян ЛГ. Модуляторные свойства эцифизарного мелатонина. *Проблемы эндокринологии.* 1991; 37 (3): 65–8.
7. Арушанян ЭБ, Боровкова ГК. Психотропные свойства эстрогенов яичников. *Проблемы эндокринологии.* 1988; 4: 81–8.

8. Бабичев ВН. *Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы.* Пуццоно: ОНТИ ПНЦ РАН, 1995; с. 227.
9. Бондаренко ЛА, Песоцкая ПМ. Мелатонин и пролактин: суточные и сезонные ритмы. *Физиологич. журн.* 1991; 33 (4): 98–100.
10. Антонов АС, Бакалкин ГЯ, Кривошеев ОГ, Исаченков ВА. Взаимосвязь тинеляльной железы с гипоталамо-гипофизарным комплексом. Возможная роль ЛГ-релизинг гормона в обратных связях гипоталамус – эцифиз. *Проблемы эндокринологии.* 1977; XXIII (5): 51–4.
11. Гафарова ЕА. Клиническое значение мелатонина в развитии симптомов климактерического синдрома. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2005.
12. Долгов ГВ. Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии. Под ред. ГВДолгова, ЮВЦвелева, ВВМалинина. СПб: Фолиант, 2004.
13. Кветная ТВ. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. Под ред. ТВКветной, ИВКнязькина, ВХХавинсона. 2-е изд, доп. и расшир. СПб: ВМедА, 2004.
14. Гаритова ГХ, Гафарова ЕА. Уровень эндогенного мелатонина при гиперпластических процессах эндометрия. Тезисы докладов научно-практ. конф. молодых ученых. Казань, 2005; с. 77.
15. Крыжановская ИО, Волкова НИ, Лаура НБ. Эффективность заместительной гормональной терапии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. *Акуш. и гинекол.* 2004; 5: 44–7.
16. Tasdemir S et al. Combined usage of estrogen and melatonin restores bladder contractility and reduces kidney and bladder damage in ovariectomized and pinealectomized rat. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115: 345–51.
17. Гончарова НД, Венгерин АА, Шмалый АВ, Хавинсон ВХ. Пептидная коррекция возрастных нарушений функций эцифиза у обезьян. *Успехи геронтологии.* 2003; 12: 121–7.
18. Анисимов ВН, Хавинсон ВХ, Морозов ВГ, Дильман ВМ. Снижение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию эстрогенов под влиянием экстракта эцифиза у старых самок крыс. *Докл. АН СССР.* 1973; 213 (2): 483–4.
19. Фаттахова ФА. Значение шишковидной железы в нейроэндокринном гомеостазе женщины. *Казанский мед. журн.* 1987; 68 (2): 121–4.
20. Шматов СВ. Участие эцифиза в регуляции гормональных отношений. Тезисы докладов медицинской научно-практ. конф. СГМУ. Тамск, 1998; с. 42–5.
21. Arendt J. Annual changes in 6-sulphatoxymelatonin excretion in man. *Acta endocr (Kbh)* 1988; 117: 407–76.
22. Arendt J. The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *J Clin Endocrinol* 1986; 24: 375–82.
23. B. del Rio et al. Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor via calmodulin. *J Biol Chem* 2004; 279 (37): 38294–302.
24. Illnerova H et al. Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 (3): 838–41.
25. Mitchell MD et al. Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86 (1): 29–31.
26. Megdal SP et al. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41 (13): 2023–32.
27. Steven M et al. Yellon Effect of maternal pinealectomy and reverse photoperiod on the circadian melatonin rhythm in the sheep and fetus during the last trimester of pregnancy. *Biol Reprod* 1988; 39: 1093–9.
28. Olcese J et al. Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil Steril* 2014; 8.
29. Reiter RJ et al. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril* 2014; 1 [Epub ahead of print].

* —————