

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • том 13 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 4

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@jirbis-1.ru](mailto:info@jirbis-1.ru).



# Роль гормона эпифиза мелатонина в сохранении здоровья женщин репродуктивного возраста (обзор литературы)

М.В. Данилова<sup>1</sup>, Е.Н. Усольцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1»;  
Россия, 454048 Челябинск, ул. Воровского, д. 16;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, д. 64

**Для контактов:** Марина Валерьевна Данилова, e-mail: danilova-mv@bk.ru

## Резюме

**Введение.** Сохранение фертильного здоровья женщин является важной задачей и требует поиска новых патогенетически обоснованных и безопасных подходов. В последнее время все больше исследований посвящено роли эпифизарного гормона мелатонина (МТ) в функциях репродуктивной системы, а также влиянию на здоровье нарушенной продукции этого индоламина.

**Цель исследования:** проанализировать и обобщить имеющиеся данные литературы о роли гормона эпифиза МТ в патогенезе гинекологических заболеваний репродуктивного возраста (бесплодие, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, предменструальный синдром), а также влиянии дефицита этого гормона на здоровье женщин, работающих в ночную смену.

**Материалы и методы.** Поиск научных публикаций за последние 7 лет проводился в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был ограничен периодом с 2012 по 2019 гг.

**Результаты.** МТ участвует в развитии фолликулов, вызывает созревание ооцитов и способствует развитию эмбрионов, подавляет синтез стероидов в яичниках и, следовательно, снижает их уровень в крови. МТ задерживает старение яичников с помощью множества механизмов, включая антиоксидантное действие, поддержание должной длины теломер, стимулирование экспрессии связанных со старением генов SIRT и функции рибосом. Защищая половые клетки от окислительного стресса, МТ способствует качественной овуляции, оплодотворению и развитию эмбриона, определяет длительность фертильного периода жизни женщины и наступление менопаузы. МТ обладает потенциальным терапевтическим эффектом при эндометриозе. Описана онкостатическая роль МТ при гормонозависимых опухолях молочной железы. Нарушение нормальной продукции МТ во время ночной смены связывают с риском развития рака молочной железы у сменных рабочих. Дефицит МТ приводит к возникновению десинхроноза и развитию связанных с ним как соматических заболеваний (метаболического синдрома, ожирения, онкопатологии), так и к нарушению нейроэндокринной регуляции женской репродуктивной системы.

**Заключение.** Многообразие физиологических функций гормона эпифиза МТ определяет несомненную роль его дефицита в патогенезе многих гинекологических и соматических заболеваний. Особенно актуальным является повышение риска патологии сердечно-сосудистой системы, развитие метаболического синдрома и рака молочной железы у женщин, имеющих ночные рабочие смены. Поэтому крайне важным является как сохранение его нормальной эндогенной продукции, так и возможность терапевтического использования данного гормона для сохранения здоровья женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** женщины, мелатонин, репродуктивный возраст, эпифиз, работа в ночную смену

**Статья поступила:** 02.07.2019; **в доработанном виде:** 30.07.2019; **принята к печати:** 16.08.2019.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования:** Данилова М.В., Усольцева Е.Н. Роль гормона эпифиза мелатонина в сохранении здоровья женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(4):337–344. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344.

## Significance of the pineal gland hormone melatonin in maintaining the health of women of reproductive age (a review)

*Marina V. Danilova<sup>1</sup>, Elena N. Usoltseva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> City Clinical Hospital № 1; 16 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454048, Russia;

<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

**Corresponding author:** Marina V. Danilova, e-mail: danilova-mv@bk.ru

#### Abstract

**Introduction.** Maintaining women's reproductive health is an important task that requires safe approaches based on the pathogenesis. More and more studies address the role of the pineal gland (epiphysis) hormone melatonin (MT) in the functioning of the reproductive system, as well as the impact of MT deficiency on the women's health.

**Aim:** to analyze and summarize the available literature about the role of the pineal gland hormone MT in the pathogenesis of gynecological diseases in women of reproductive age (infertility, endometriosis, polycystic ovary syndrome, premenstrual syndrome), and also about the impact of MT deficiency on the health of women working night shifts.

**Materials and methods.** The relevant publications were searched in domestic (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (Pubmed, Cochrane Library) databases; we looked up the materials published in the recent 7 years. In our search, we prioritized the free access to full text articles. The selection of sources was limited to the period from 2012 to 2019.

**Results.** MT is involved in the development of follicles by causing the oocytes maturation, promoting the development of embryos, inhibiting the synthesis of steroids in the ovaries and, therefore, reducing the level of steroids in the blood. MT delays ovarian aging through a variety of mechanisms, including the antioxidant action, the maintenance of the due length of the telomere, the upregulated expression of the aging-related SIRT genes, and also the regulation of the ribosome functioning. As MT protects germ cells from oxidative stress, it is essential for normal ovulation, fertilization and further development of the embryo; this hormone has an impact on the duration of the woman's fertility and the onset of menopause. MT has a potential therapeutic effect on endometriosis. The oncostatic role of MT in hormone-dependent breast tumors has been described. Disruption of normal MT production during night shifts is associated with the risk of developing breast cancer in shift workers. MT deficiency leads to circadian desynchronization and may cause both somatic disorders (metabolic syndrome, obesity, oncopathology) and neuroendocrine dysregulation of the female reproductive system.

**Conclusion.** The variety of physiological functions of the pineal gland hormone MT emphasizes the pathogenetic role of its deficiency in many gynecological and somatic diseases. Of particular relevance is the increased risk of cardiovascular disorders, the development of metabolic syndrome and breast cancer in women who work night shifts. Therefore, it is important both to maintain normal endogenous level of MT and also use its therapeutic potential to maintain the health of women of reproductive age.

**Key words:** women, melatonin, reproductive age, pineal gland, night shift work

**Received:** 02.07.2019; **in the revised form:** 30.07.2019; **accepted:** 16.08.2019.

#### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

**For citation:** Danilova M.V., Usoltseva E.N. Significance of the pineal gland hormone melatonin in maintaining the health of women of reproductive age (a review). *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(4):337–344. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344.

## Введение / Introduction

В настоящее время представление о гормоне эпифиза мелатонине (МТ) как об основном регуляторе цикла сна–бодрствования значительно расширилось. МТ синтезируется и действует в эндотелии, желудочно-кишечном тракте, печени, поджелудочной железе, легких, коже, а также в органах репродуктивной системы. МТ играет ключевую роль в ряде важных физиологических функций в организме: обладает мощным антиоксидантным, иммуномодулирующим, онкопротекторным, антидепрессантным эффектами, а также принимает участие в нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. На клеточном уровне эти эффекты реализуются через мембранные и ядерные рецепторы гормона МТ, а также за счет прямого взаимодействия с некоторыми соединениями, например, свободными радикалами.

Учитывая множество разнообразных эффектов МТ, в последние годы все больше внимания уделяется его роли в патогенезе основных гинекологических заболеваний, связанных с нарушением репродуктивной функции, а также разработке новых терапевтических стратегий.

**Цель исследования:** проанализировать и обобщить имеющиеся данные литературы о роли гормона эпифиза МТ в патогенезе гинекологических заболеваний репродуктивного возраста (бесплодие, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, предменструальный синдром), а также влияния дефицита этого гормона на здоровье женщин, работающих в ночную смену.

## Материалы и методы / Materials and methods

Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был ограничен периодом с 2012 по 2019 гг. Использовали следующие поисковые запросы на русском языке: «мелатонин и предменструальный синдром», «мелатонин и синдром поликистозных яичников», «мелатонин и эндометриоз», «мелатонин и бесплодие», «мелатонин и работа в ночную смену», а также на английском языке: «melatonin and premenstrual syndrome», «melatonin and polycystic ovary syndrome», «melatonin and endometriosis», «melatonin and infertility», «melatonin and night shift work».

## Результаты / Results

### Мелатонин и репродуктивная система

Бесспорным фактом в функционировании практически всех физиологических систем организма, включая репродуктивную систему, являются циркадианные (околосуточные) ритмы, поддержание которых на

уровне клетки обеспечивается сложной системой часовых генов и белков [1].

Сигнальным органическим соединением, которое регулирует биологические циркадианные ритмы, является МТ, обеспечивая адаптацию организма к смене дня и ночи. Основной синтез МТ в организме происходит в эпифизе пинеалоцитами из аминокислоты триптофана с помощью 4 последовательных ферментативных стадий в темное время суток. «Главные биологические часы», расположенные в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, принимают информацию о фотопериодизме через ретиногипоталамический тракт от фоторецептивных клеток сетчатки и модулируют циркадианный синтез и секрецию МТ, который затем передает сигналы в периферические ткани [1, 2].

Продукция МТ помимо эпифиза происходит во многих клетках и тканях: в коже, эндотелии, желудочно-кишечном тракте, печени, поджелудочной железе, а также в органах репродуктивной системы. При этом синтез экстрапинеального МТ не зависит от времени суток, а биологическое действие гормона реализуется непосредственно там, где он синтезируется [3].

Мембранные рецепторы гормона эпифиза МТ1 и МТ2 обнаружены почти во всех периферических тканях, а также в центральной нервной системе. Высокая липофильность и гидрофильность МТ обеспечивает его быструю передачу в другие органы и жидкости; он может легко проходить через клеточные мембраны, обеспечивая передачу информации без помощи рецепторов [3].

Присутствие рецепторов МТ1 и МТ2 в гипоталамусе, передней доле гипофиза, а также в гранулезных клетках яичников позволяет предположить участие гормона эпифиза в нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. Исследования на животных показали, что МТ регулирует гонадотропные рецепторы и стероидогенез в яичниках через рецепторы МТ1 [4]. М. Woo с соавт. обнаружили, что МТ может регулировать выработку прогестерона, а также экспрессию генов рецепторов лютеинизирующего гормона и гонадотропин-рилизинг-гормона в лютеиновых клетках яичников человека [5]. МТ участвует также в развитии фолликулов, вызывает созревание ооцитов и способствует развитию эмбрионов [6, 7]. В литературе широко описана онкостатическая роль МТ при гормонозависимых опухолях молочной железы, опосредованная в том числе антиэстрогенным действием индоламина. Гормон эпифиза подавляет синтез стероидов в яичниках и, следовательно, снижает их уровень в крови. Взаимодействуя с рецепторами эстрогенов, МТ ведет себя как селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM); но в отличие от «классических» антиэстрогенов, гормон эпифиза не связывается с рецепторами эстрогенов и не препятствует связыванию эстрогена с его рецептором, а за

счет связывания со своими специфическими рецепторами взаимодействует с сигнальным путем эстрогеновых рецепторов [8]. Подавляя как транскрипцию, так и активность многих ферментов, участвующих в синтезе эстрогенов, например, ароматазу, МТ ведет себя как селективный модулятор фермента эстрогена (SEEM) [9].

### Мелатонин и гинекологические заболевания

Как известно, симптомы, вызванные предменструальным синдромом (ПМС), негативно влияют на женщин в репродуктивном периоде и снижают качество их жизни. Среди симптомов ПМС нарушения сна встречаются у 66–70 % пациенток [10]. А. Shechter с соавт. исследовали суточный ритм МТ в плазме в течение менструального цикла в группе женщин с предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР). У женщин с ПМДР наблюдались нарушения циркадианных ритмов МТ с уменьшением ночной секреции и снижение амплитуды его ритма во время лютеиновой фазы по сравнению с контрольной группой [11].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее распространенное эндокринное расстройство, основными проявлениями которого являются гиперандрогения, нарушения менструальной и/или овуляторной функции, мелкокистозная трансформация яичников. При этом около 50 % женщин с СПКЯ имеют первичное, а 25 % – вторичное бесплодие [12]. Появляются доказательства того, что не только ановуляция, но и снижение качества ооцитов и эмбрионов являются причиной бесплодия при СПКЯ. Установлено, что МТ связывает свободные радикалы кислорода, при этом одновременно стимулирует ферментативные системы, включая глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу, обладает защитными свойствами в отношении свободнорадикального повреждения ДНК. Таким образом, гормон эпифиза защищает фолликулы от окислительного стресса, препятствует их атрезии, способствуя тем самым правильному созреванию фолликулов и, в конечном итоге, овуляции [6]. По данным многих исследований, концентрация МТ в фолликулярной жидкости выше, чем в одновременно собранном образце крови [13]. Количественный анализ уровня МТ у женщин с СПКЯ показал низкую концентрацию гормона в фолликулярной жидкости, в то время как уровень МТ в крови был повышен, что позволяет предположить наличие отрицательной обратной связи между этими двумя параметрами, а также свидетельствует о снижении секреции МТ в фолликулах по сравнению со здоровыми женщинами [14]. Рандомизированное клиническое исследование с участием 56 пациенток с СПКЯ выявило значительное снижение уровня общего тестостерона и гирсутизма после 12 нед приема МТ [15]. По данным другого исследования, применение МТ в течение 6 мес у пациенток с СПКЯ значительно снижало уровень андрогенов и улучшало менструальный цикл [16].

Окислительный стресс предполагается в качестве потенциального фактора в развитии эндометриоза [17]. Индукторами окислительного стресса могут являться эритроциты, клетки эндометрия, подвергающиеся апоптозу, отторгнутые клетки эндометрия менструальной крови.

Ингибирование процесса окислительного стресса ведет к угасанию воспалительной реакции и, следовательно, препятствует развитию эндометриоза [18]. Ряд исследований показал, что МТ обладает потенциальным терапевтическим эффектом при эндометриозе. Так, в экспериментальных моделях на крысах было показано, что МТ вызывает регрессию и атрофию эндометриоидных очагов [19, 20]. Более высокие дозы гормона эффективнее стимулируют регрессию очагов и улучшают гистологические показатели [21]. МТ также влияет на ремоделирование внеклеточного матрикса, так как ингибирует активность матриксных металлопротеиназ, приводя к регрессу эндометриоидных эктопических очагов, а также к запуску в эндометриоидных клетках процесса апоптоза [18, 22].

В рандомизированном клиническом исследовании в 2013 г. с участием 40 женщин в возрасте от 18 до 45 лет изучали влияние МТ по сравнению с плацебо на хроническую тазовую боль, связанную с эндометриозом, и качество сна. Анализ показал, что лечение МТ по сравнению с плацебо уменьшило суточные показатели боли на 39,8 %, дисменорею – на 38 %. МТ улучшал также качество сна, снижал необходимость применения анальгетика на 80 % [23]. Однако в Кокрановском систематическом обзоре 2016 г., в который было включено данное исследование, не было убедительных доказательств пользы МТ по сравнению с плацебо для лечения вторичной дисменореи при эндометриозе [24].

Как известно, фертильность женщин достигает пика примерно в возрасте 25 лет и быстро снижается после 35 лет. Однако с учетом современных культурных и социальных тенденций многие женщины откладывают деторождение и сталкиваются с бесплодием. На фоне снижения числа фолликулов, качества ооцитов, роста базального уровня фолликулостимулирующего гормона и отягощенного гинекологического анамнеза бесплодие наблюдается чаще и труднее поддается лечению [25, 26]. МТ задерживает старение яичников с помощью множества механизмов, включая антиоксидантное действие, поддержание должной длины теломера, стимулирование экспрессии связанных со старением генов *SIRT* и функции рибосом [26, 27], повышает качество ооцитов [28] и определяет своевременное наступление менопаузы [29]. С другой стороны, в Кокрановском систематическом обзоре 2017 г., оценивающем доказательства эффективности различных антиоксидантов при женском бесплодии, не было четких различий в показателях клинической беременности между МТ и плацебо или отсутствием лечения [30].

### Работа в ночную смену и риск соматической патологии

Свет, действующий в ночные часы, подавляет выработку гормона, прежде всего эпифизом и сетчаткой, что влечет за собой существенные изменения гормонального баланса, развитие десинхроноза и многообразие его последствий, в том числе развитие расстройств сна, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений, ожирения и рака [31]. Существуют убедительные доказательства, связывающие работу в ночную смену и негативные последствия для здоровья, такие как сердечно-сосудистые заболевания, желудочно-кишечные и метаболические нарушения (диабет 2-го типа, метаболический синдром) [32, 33].

Было выдвинуто предположение, что нарушение циркадианного ритма, которое часто происходит во время ночных смен, может влиять на гормональные циклы и вызывать нарушение менструального цикла. Однако данные клинических исследований о взаимосвязи работы в ночную смену и нарушении менструальной функции разноречивы. В исследовании здоровья медсестер (Nurses' Health Study 3) приняли участие 6309 медсестер и студентов-медсестер США и Канады в возрасте от 21 до 45 лет. Из них 1196 медсестер (19 %) сообщили о нерегулярных менструальных циклах, при этом 92 (1,5 %), 935 (15,6 %) и 789 (13,2 %) участниц сообщили о продолжительности менструального цикла: < 21 (очень короткий), 21–25 (умеренно короткий) и 32–50 (длинный) дней, соответственно; нерегулярные менструальные циклы были более распространены среди женщин, работавших только ночью или со сменным графиком работы, по сравнению с женщинами, работавшими только в дневную смену, и были связаны с количеством ночных смен в месяц [34]. Похожие результаты были выявлены в другом исследовании среди популяции китайских медсестер [35]. В противоположность этим данным исследование среди 766 медсестер в Норвегии не выявило никакой связи между ночной работой и нарушениями менструального цикла [36]. Еще в одном исследовании также не было выявлено различий в продолжительности и характере менструальных циклов среди медсестер, работавших по сменному графику [37].

В 1987 г. R.G. Stevens выдвинул гипотезу о связи воздействия электрического света ночью и риском развития рака молочной железы [38]. В 2007 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало работу в ночную смену, связанную с циркадными нарушениями, как «вероятный канцероген для человека» (группа 2A) [39]. Было предложено несколько гипотез, объясняющих связь между работой в ночное время и риском развития рака: внутренняя десинхронизация, нарушения сна и циркадианного ритма, нарушение нормальной продукции МТ во время ночной смены, влияние факторов риска (курение, отсутствие грудного вскармливания, неправильное питание), снижение уровня витамина Д из-за недостатка солнечного света [40, 41], а также изменение

уровня половых гормонов. Так, в некоторых исследованиях сообщалось о повышении у женщин уровня эстрогенов в плазме, связанного с длительным воздействием работы в ночную смену [42, 43]. М. Bracci с соавт. выявили выраженные изменения в экспрессии циркадиантных генов и значительно более высокий уровень эстрадиола у медсестер, работавших посменно [43]. К. Papantoniou с соавт. обнаружили связь между постоянной работой в ночную смену и повышенным уровнем андрогенов и прогестагенов в моче у мужчин и женщин независимо от подавления мелатонина [44]. В противоположность этим данным, в исследовании A.R. Langley с соавт., дополнительно учитывающем влияние таких важных факторов, как возраст, индекс массы тела, курение, применение оральные контрацептивов, взаимосвязь между уровнем МТ и половых гормонов не подтвердилась [45]. Недавнее исследование, проведенное среди медсестер, работавших в ночную смену, выявило роль эпигенетической регуляции генов *CLOCK*, *BMAL1*, *CRY1* и *PER* в развитии рака молочной железы у сменных рабочих [46].

Не меньший интерес представляют результаты метаанализов и систематических обзоров, в которых оценивалась потенциальная зависимость доза-эффект между работой в ночную смену и риском заболеваемости раком молочной железы. В метаанализе F. Wang с соавт. было показано, что каждые 5 лет работы в ночную смену увеличивали риск рака молочной железы у женщин на 3 % [47]. По результатам другого метаанализа S. Ijaz с соавт. наблюдалось увеличение риска на 9 % за 5 лет работы в ночную смену. Однако авторы считают недостаточными доказательства о связи между работой в ночную смену и раком молочной железы на основании низкого качества данных [48]. Еще один метаанализ, оценивающий влияние различных типов циркадиантных нарушений (сменная работа, депривация сна, воздействие искусственных источников освещения), продемонстрировал прямую связь между десинхронозом и риском рака молочной железы; при этом каждые 10 лет сменной работы увеличивали риск на 16 % [49].

### Заключение / Conclusion

Анализируя представленные данные литературы, необходимо отметить многообразие физиологических функций гормона эпифиза МТ, а также несомненную роль дефицита этого гормона в патогенезе многих гинекологических и соматических заболеваний. Особенно актуальным является повышение риска патологии сердечно-сосудистой системы, развитие метаболического синдрома и рака молочной железы у женщин, имеющих ночные рабочие смены. Поэтому крайне важным является как сохранение его нормальной эндогенной продукции, так и возможность терапевтического использования данного гормона для сохранения здоровья женщин репродуктивного возраста.

## Литература:

- Хронобиология и хрономедицина: монография. Под ред. С.М. Чибисова, С.И. Рапопорта, М.Л. Благодравова. М.: РУДН, 2018. 828 с.
- Borjigin J., Zhang L.S., Calinescu A.A. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;349(1):13–9. DOI: 10.1016/j.mce.2011.07.009.
- Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):472–9. DOI: 10.20945/2359-3997000000066.
- Riaz H., Yousuf M.R., Liang A. et al. Effect of melatonin on regulation of apoptosis and steroidogenesis in cultured buffalo granulosa cells. *Anim Sci J*. 2019;90(4):473–80. DOI: 10.1111/asj.13152.
- Woo M.M., Tai C.J., Kang S.K. et al. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4789–97. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7912.
- Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J*. 2013;60(1):1–13. DOI: 10.1507/endocrj.EJ12-0263.
- Tenorio F., Simões M.J., Teixeira V.W., Teixeira Á.A. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015;61(3):269–74. DOI: 10.1590/1806-9282.61.03.269.
- Sánchez-Barceló E.J., Cos S., Mediavilla D. et al. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res*. 2005;38(4):217–22. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00207.x.
- Menéndez-Menéndez J., Martínez-Campa C. Melatonin: an anti-tumor agent in hormone-dependent cancers. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:3271948. DOI: 10.1155/2018/3271948.
- Кузнецова И.В. Мелатонин и предменструальный синдром. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(6):100–4. DOI: 10.17116/rosakush201818061100.
- Shechter A., Lespérance P., Ng Ying Kin N.M.K., Boivin D.B. Pilot investigation of the circadian plasma melatonin rhythm across the menstrual cycle in a small group of women with premenstrual dysphoric disorder. *PLoS One*. 2012;7(12):e51929. DOI: 10.1371/journal.pone.0051929.
- Бесплодный брак: версии и контраверсии. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 404 с.
- Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res*. 2012;5:5. DOI: 10.1186/1757-2215-5-5.
- Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Шереметьева Е.В. и др. Анализ информативности определения мелатонина при синдроме поликистозных яичников. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(4):15–20. DOI: 10.14341/OMET2016415-20.
- Jamilian M., Foroozanfar F., Mirhosseini N. et al. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol*. 2019;10:273. DOI: 10.3389/fendo.2019.00273.
- Tagliaferri V., Romualdi D., Scarinci E. Melatonin treatment may be able to restore menstrual cyclicality in women with PCOS: a pilot study. *Reprod Sci*. 2017;25(2):269–75. DOI: 10.1177/1933719117711262.
- Gupta S., Agarwal A., Krajcir N., Alvarez J.G. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(1):126–34. PMID: 16820124.
- Ярмолинская М.И., Зайцев Д.В., Тхазаплизева С.Ш. Мелатонин и генитальный эндометриоз – новые возможности терапии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;(1):67–75.
- Kocadal N.C., Attar R., Yildirim G. et al. Melatonin treatment results in regression of endometriotic lesions in an oophorectomized rat endometriosis model. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013;14(2):81–6. DOI: 10.5152/jtgga.2013.53179.
- Ярмолинская М.И., Тхазаплизева С.Ш., Молотков А.С. и др. Эффективность мелатонина в лечении хирургически индуцированного эндометриоза у крыс. *Проблемы репродукции*. 2018;24(5):33–40. DOI: 10.17116/repro20182405133.
- Cetinkaya N., Attar R., Yildirim G. et al. The effects of different doses of melatonin treatment on endometrial implants in an oophorectomized rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(3):591–8. DOI: 10.1007/s00404-014-3466-3.
- Paul S., Sharma A.V., Mahapatra P.D. et al. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J Pineal Res*. 2008;44(4):439–49. DOI: 10.1007/s12238-008-9123-1.
- Schwertner A., Conceição Dos Santos C.C., Costa G.D. et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013;154(6):874–81. DOI: 10.1016/j.pain.2013.02.025.
- Pattanittum P., Kunyanone N., Brown J. et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD002124. DOI: 10.1002/14651858.CD002124.pub2.
- Бурчаков Д.И., Кузнецова И.В. Мелатонин в репродуктивной медицине: можно ли улучшить качество ооцитов? *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(35):96–101.
- Song C., Peng W., Yin S. et al. Melatonin improves age-induced fertility decline and attenuates ovarian mitochondrial oxidative stress in mice. *Sci Rep*. 2016;6:35165. DOI: 10.1038/srep35165.
- Tamura H., Kawamoto M., Sato S. et al. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. *J Pineal Res*. 2017;62(2):e12381. DOI: 10.1111/jpi.12381.
- Tong J., Sheng S., Sun Y. et al. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian reserve. *Reproduction*. 2017;153(4):443–51. DOI: 10.1530/REP-16-0641.
- Брюхина Е.В., Усольцева Е.Н. Мелатонин – ключ к адаптации женского организма при климактерическом синдроме. *Врач*. 2016;(4):68–71.
- Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Hart R.J. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD007807. DOI: 10.1002/14651858.CD007807.pub3.
- Губин Д.Г. Многообразие физиологических эффектов мелатонина. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(11–6):1048–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27411170>.
- Moreno C.R.C., Marqueze E.C., Sargent C. et al. Working Time Society consensus statements: Evidence-based effects of shift work on physical and mental health. *Ind Health*. 2019;57(2):139–57. DOI: 10.2486/indhealth.SW-1.
- Spinedi E., Cardinali D.P. The polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome: a possible chronobiotic-cytoprotective adjuvant therapy. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1349868. DOI: 10.1155/2018/1349868.
- Lawson C.C., Johnson C.Y., Chavarro J.E. et al. Work schedule and physically demanding work in relation to menstrual function: the Nurses' Health Study 3. *Scand J Work Environ Health*. 2015;41(2):194–203. DOI: 10.5271/sjweh.3482.
- Wang Y., Gu F., Deng M. et al. Rotating shift work and menstrual characteristics in a cohort of Chinese nurses. *BMC Womens Health*. 2016;16:24. DOI: 10.1186/s12905-016-0301-y.
- Moen B.E., Baste V., Morken T. et al. Menstrual characteristics and night work among nurses. *Ind Health*. 2015;53(4):354–60. DOI: 10.2486/indhealth.2014-0214.
- Albert-Sabater J.A., Martínez J.M., Baste V. et al. Comparison of menstrual disorders in hospital nursing staff according to shift work pattern. *J Clin Nurs*. 2016;25(21–22):3291–9. DOI: 10.1111/jocn.13371.
- Stevens R.G. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol*. 1987;125(4):556–61. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114569.
- International Agency for Research on Cancer. List of classifications (Volumes 1–120). IARC Monographs of the Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Available at: [http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest\\_classif.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php).

40. Fritschi L., Glass D.C., Heyworth J.S. et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med Hypotheses*. 2011;77(3):430–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.06.002.
41. Van Dycke K.C., Rodenburg W., van Oostrom C.T. et al. Chronically alternating light cycles increase breast cancer risk in mice. *Curr Biol*. 2015;25(14):1932–7. DOI: 10.1016/j.cub.2015.06.012.
42. Gómez-Acebo I., Dierssen-Sotos T., Papantoniou K. et al. Association between exposure to rotating night shift versus day shift using levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol and other sex hormones in women. *Chronobiol Int*. 2015;32(1):128–35. DOI: 10.3109/07420528.2014.958494.
43. Bracci M., Manzella N., Copertaro A. et al. Rotating-shift nurses after a day off: peripheral clock gene expression, urinary melatonin, and serum 17- $\beta$ -estradiol levels. *Scand J Work Environ Health*. 2014;40(3):295–304. DOI: 10.5271/sjweh.3414.
44. Papantoniou K., Pozo O.J., Espinosa A. et al. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(5):854–63. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1271.
45. Langley A.R., Graham C.H., Grundy A.L. et al. A cross-sectional study of breast cancer biomarkers among shift working nurses. *BMJ Open*. 2012;2:e000532. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000532.
46. Samulin Erdem J., Skare Ø., Petersen-Øverleir M. et al. Mechanisms of breast cancer in shift workers: DNA methylation in five core circadian genes in nurses working night shifts. *J Cancer*. 2017;8(15):2876–84. DOI: 10.7150/jca.21064.
47. Wang F., Yeung K.L., Chan W.C. et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2724–32. DOI: 10.1093/annonc/mdt283.
48. Ijaz S., Verbeek J., Seidler A. et al. Night-shift work and breast cancer – a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*. 2013;39(5):431–47. DOI: 10.5271/sjweh.3371.
49. He C., Anand S.T., Ebell M.H. et al. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(5):533–47. DOI: 10.1007/s00420-014-0986-x.

## References:

1. Chronobiology and chronomedicine: monograph. [Hronobiologiya i hronomedicina: monografiya. Pod red. S.M. Chibisova, S.I. Rapoport, M.L. Blagonravova]. Moskva: RUDN, 2018. 828 s. (In Russ.).
2. Borjigin J., Zhang L.S., Calinescu A.A. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;349(1):13–9. DOI: 10.1016/j.mce.2011.07.009.
3. Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):472–9. DOI: 10.20945/2359-3997000000066.
4. Riaz H., Yousuf M.R., Liang A. et al. Effect of melatonin on regulation of apoptosis and steroidogenesis in cultured buffalo granulosa cells. *Anim Sci J*. 2019;90(4):473–80. DOI: 10.1111/asj.13152.
5. Woo M.M., Tai C.J., Kang S.K. et al. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4789–97. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7912.
6. Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J*. 2013;60(1):1–13. DOI: 10.1507/endocrj.EJ12-0263.
7. Tenorio F., Simões M.J., Teixeira V.W., Teixeira Á.A. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015;61(3):269–74. DOI: 10.1590/1806-9282.61.03.269.
8. Sánchez-Barceló E.J., Cos S., Mediavilla D. et al. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res*. 2005;38(4):217–22. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00207.x.
9. Menéndez-Menéndez J., Martínez-Campa C. Melatonin: an anti-tumor agent in hormone-dependent cancers. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:3271948. DOI: 10.1155/2018/3271948.
10. Kuznetsova I.V. Melatonin and premenstrual syndrome. [Melatonin i predmenstrual'nyj sindrom]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18(6):100–4. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201818061100.
11. Shechter A., Léspérance P., Ng Ying Kin N.M.K., Boivin D.B. Pilot investigation of the circadian plasma melatonin rhythm across the menstrual cycle in a small group of women with premenstrual dysphoric disorder. *PLoS One*. 2012;7(12):e51929. DOI: 10.1371/journal.pone.0051929.
12. Infertile marriage: versions and contra-version. [Besplodnyj brak: versii i kontraversii. Pod red. V.E. Radzinskogo]. Moskva: GEOTAR-Media, 2018. 404 s. (In Russ.).
13. Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res*. 2012;5:5. DOI: 10.1186/1757-2215-5-5.
14. Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Sheremetyeva E.V. et al. Analysis of the informativeness of melatonin evaluation in polycystic ovary syndrome. [Analiz informativnosti opredeleniya melatonina pri sindrome polikistoznyh yaichnikov]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2016;13(4):15–20. (In Russ.). DOI: 10.14341/OMET2016415-20.
15. Jamilian M., Foroozanfar F., Mirhosseini N. et al. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol*. 2019;10:273. DOI: 10.3389/fendo.2019.00273.
16. Tagliaferri V., Romualdi D., Scarinci E. Melatonin treatment may be able to restore menstrual cyclicity in women with PCOS: a pilot study. *Reprod Sci*. 2017;25(2):269–75. DOI: 10.1177/1933719117711262.
17. Gupta S., Agarwal A., Krajcir N., Alvarez J.G. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(1):126–34. PMID: 16820124.
18. Yarmolinskaya M.I., Zaitsev D.V., Tkhozaplizheva S.Sh. Melatonin and genital endometriosis – new possibilities of therapy. [Melatonin i genital'nyj endometrioz – novye vozmozhnosti terapii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2015;(1):67–75. (In Russ.).
19. Kocadal N.C., Attar R., Yildirim G. et al. Melatonin treatment results in regression of endometriotic lesions in an oophorectomized rat endometriosis model. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013;14(2):81–6. DOI: 10.5152/jtgga.2013.53179.
20. Yarmolinskaya M.I., Tkhozaplizheva S.Sh., Molotkov A.S. et al. Effectiveness of melatonin in the treatment of surgically induced endometriosis in rats. [Effektivnost' melatonina v lechenii hirurgicheski inducirovannogo endometriosa u krys]. *Problemy reprodukcii*. 2018;24(5):33–40. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20182405133.
21. Cetinkaya N., Attar R., Yildirim G. et al. The effects of different doses of melatonin treatment on endometrial implants in an oophorectomized rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(3):591–8. DOI: 10.1007/s00404-014-3466-3.
22. Paul S., Sharma A.V., Mahapatra P.D. et al. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J Pineal Res*. 2008;44(4):439–49. DOI: 10.1007/s12071-008-9119-1.
23. Schwertner A., Conceição Dos Santos C.C., Costa G.D. et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013;154(6):874–81. DOI: 10.1016/j.pain.2013.02.025.
24. Pattanittum P., Kuyanone N., Brown J. et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD002124. DOI: 10.1002/14651858.CD002124.pub2.
25. Burchakov D.I., Kuznetsova I.V. Melatonin in reproductive medicine for the improvement of oocytes quality. [Melatonin v reproduktivnoj medicene: možno li uluchshit' kachestvo oocitov?]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(35):96–101. (In Russ.).
26. Song C., Peng W., Yin S. et al. Melatonin improves age-induced fertility decline and attenuates ovarian mitochondrial oxidative stress in mice. *Sci Rep*. 2016;6:35165. DOI: 10.1038/srep35165.

27. Tamura H., Kawamoto M., Sato S. et al. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. *J Pineal Res.* 2017;62(2):e12381. DOI: 10.1111/jpi.12381.
28. Tong J., Sheng S., Sun Y. et al. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian reserve. *Reproduction.* 2017;153(4):443–51. DOI: 10.1530/REP-16-0641.
29. Bryukhina E.V., Usoltseva E.N. Melatonin is the key to the adaptation of the female body to climacteric syndrome. [Melatonin – klyuch k adaptacii zhenskogo organizma pri klimaktericheskom syndrome]. *Vrach.* 2016;(4):68–71. (In Russ.).
30. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Hart R.J. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD007807. DOI: 10.1002/14651858.CD007807.pub3.
31. Gubin D.G. Melatonin: the amazing diversity of physiological effects. [Mnogoobrazie fiziologicheskikh effektov melatonina]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij.* 2016;(11–6):1048–53. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27411170>.
32. Moreno C.R.C., Marqueze E.C., Sargent C. et al. Working Time Society consensus statements: Evidence-based effects of shift work on physical and mental health. *Ind Health.* 2019;57(2):139–57. DOI: 10.2486/indhealth.SW-1.
33. Spinedi E., Cardinali D.P. The polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome: a possible chronobiotic-cytoprotective adjuvant therapy. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1349868. DOI: 10.1155/2018/1349868.
34. Lawson C.C., Johnson C.Y., Chavarro J.E. et al. Work schedule and physically demanding work in relation to menstrual function: the Nurses' Health Study 3. *Scand J Work Environ Health.* 2015;41(2):194–203. DOI: 10.5271/sjweh.3482.
35. Wang Y., Gu F., Deng M. et al. Rotating shift work and menstrual characteristics in a cohort of Chinese nurses. *BMC Womens Health.* 2016;16:24. DOI: 10.1186/s12905-016-0301-y.
36. Moen B.E., Baste V., Morken T. et al. Menstrual characteristics and night work among nurses. *Ind Health.* 2015;53(4):354–60. DOI: 10.2486/indhealth.2014-0214.
37. Albert-Sabater J.A., Martínez J.M., Baste V. et al. Comparison of menstrual disorders in hospital nursing staff according to shift work pattern. *J Clin Nurs.* 2016;25(21–22):3291–9. DOI: 10.1111/jocn.13371.
38. Stevens R.G. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol.* 1987;125 (4):556–61. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114569.
39. International Agency for Research on Cancer. List of classifications (Volumes 1–120). IARC Monographs of the Carcinogenic Risks to Humans. *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.* 2018. Available at: [http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest\\_classif.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php).
40. Fritschi L., Glass D.C., Heyworth J.S. et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med Hypotheses.* 2011;77(3):430–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.06.002.
41. Van Dycke K.C., Rodenburg W., van Oostrom C.T. et al. Chronically alternating light cycles increase breast cancer risk in mice. *Curr Biol.* 2015;25(14):1932–7. DOI: 10.1016/j.cub.2015.06.012.
42. Gómez-Acebo I., Dierssen-Sotos T., Papantoniou K. et al. Association between exposure to rotating night shift versus day shift using levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol and other sex hormones in women. *Chronobiol Int.* 2015;32(1):128–35. DOI: 10.3109/07420528.2014.958494.
43. Bracci M., Manzella N., Copertaro A. et al. Rotating-shift nurses after a day off: peripheral clock gene expression, urinary melatonin, and serum 17- $\beta$ -estradiol levels. *Scand J Work Environ Health.* 2014;40(3):295–304. DOI: 10.5271/sjweh.3414.
44. Papantoniou K., Pozo O.J., Espinosa A. et al. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(5):854–63. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1271.
45. Langley A.R., Graham C.H., Grundy A.L. et al. A cross-sectional study of breast cancer biomarkers among shift working nurses. *BMJ Open.* 2012;2:e000532. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000532.
46. Samulin Erdem J., Skare Ø., Petersen-Øverleir M. et al. Mechanisms of breast cancer in shift workers: DNA methylation in five core circadian genes in nurses working night shifts. *J Cancer.* 2017;8(15):2876–84. DOI: 10.7150/jca.21064.
47. Wang F., Yeung K.L., Chan W.C. et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2724–32. DOI: 10.1093/annonc/mdt283.
48. Ijaz S., Verbeek J., Seidler A. et al. Night-shift work and breast cancer – a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health.* 2013;39(5):431–47. DOI: 10.5271/sjweh.3371.
49. He C., Anand S.T., Ebell M.H. et al. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88(5):533–47. DOI: 10.1007/s00420-014-0986-x.

**Сведения об авторах:**

**Данилова Марина Валерьевна** – врач акушер-гинеколог, МАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1», Челябинск, Россия. E-mail: [daniilova-mv@bk.ru](mailto:daniilova-mv@bk.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4994-6265>.

**Усольтцева Елена Николаевна** – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>.

**About the authors:**

**Marina V. Danilova** – Obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital № 1, Chelyabinsk, Russia. E-mail: [daniilova-mv@bk.ru](mailto:daniilova-mv@bk.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4994-6265>.

**Elena N. Usoltseva** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Professional Education, South Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>.