



РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

© Э.К. Айламазян¹, И.И. Евсюкова¹, М.И. Ярмолинская^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., Ярмолинская М.И. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 1. — С. 85–91. doi: 10.17816/JOWD67185-91

Поступила в редакцию: 20.11.2017

Принята к печати: 25.12.2017

■ В обзоре представлены данные литературы о продукции мелатонина и его роли в регуляции углеводного обмена, механизмах функциональных связей между мелатонином, инсулином, глюкагоном и циркадной организацией функции поджелудочной железы. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что в основе развития гестационного сахарного диабета лежат низкая продукция мелатонина и отсутствие его циркадного ритма у женщин, имеющих патологию нейроиммуноэндокринной системы, что определяет возможность прогноза и профилактики развития данного осложнения беременности.

■ **Ключевые слова:** мелатонин; гестационный сахарный диабет; инсулин; циркадный ритм.

THE ROLE OF MELATONIN IN DEVELOPMENT OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

© E.K. Aulamazyan¹, I.I. Evsyukova¹, M.I. Yarmolinskaya^{1,2}

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Aulamazyan EK, Evsyukova II, Yarmolinskaya MI. The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;67(1):85-91. doi: 10.17816/JOWD67185-91

Received: 20.11.2017

Accepted: 25.12.2017

■ This review summarizes many of the published reports about the production of melatonin and its role in regulation of carbohydrate metabolism, interrelationships between melatonin, insulin, glucagon and diurnal signaling the blood-glucose-regulating of the islet. The results of experimental and clinical investigations support that low melatonin levels and absence its circadian rhythm play the role in the development of gestational diabetes mellitus in womens with pathology of neuroimmunoendocrinology system and suggest the possibility of prognosis and prophylactic this complication of pregnancy.

■ **Keywords:** melatonin; gestational diabetes mellitus; insulin; circadian rhythm.

Рост частоты гестационного сахарного диабета (ГСД) и его неблагоприятных последствий для матери и ребенка диктует необходимость изучения механизмов, лежащих в основе развития данного осложнения беременности [1–5]. Известно, что в процессе физиологически протекающей беременности возникают умеренная гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, которые связаны с повышенной потребностью в инсулине в результате перестройки метабо-

лических процессов в организме женщины, направленной на обеспечение оптимальной доставки нутриентов развивающемуся плоду. При этом наблюдается повышение биосинтеза инсулина, усиление стимулированной глюкозой его секреции и увеличение массы β -клеток поджелудочной железы [6]. Вместе с тем встает вопрос: почему у ряда беременных функция поджелудочной железы оказывается недостаточной для адаптации к метаболическим за-

просам в процессе беременности, уровень глюкозы в крови повышается до патологических величин и диагностируется сахарный диабет? Поскольку частота ГСД значительно различается среди этнических популяций и рост ее находится в прямой пропорции с увеличением сахарного диабета 2-го типа, который развивается в последующие годы жизни у перенесших ГСД, внимание исследователей в последние годы привлечено к изучению генетических факторов предрасположенности к этому осложнению беременности [7]. Установлены ряд генетических вариантов, которые могут объяснить некоторые индивидуальные особенности предрасположенности к ГСД [8, 9], и различные гены (*PPARG*, *KICNJ11*, *TCF2/HNF1B*, *WFS1*, *HNF4A*), ассоциированные с дисфункцией секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы при гестационном диабете и сахарном диабете 2-го типа [10]. Кроме того, рассматривается роль эпигенетических модификаций активности генов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы и секреции инсулина, имеющих место при нарушениях сна у беременной, работе в ночную смену, низкой двигательной активности и т. д. [7, 11]. В то же время многочисленные исследования показали, что риск ГСД имеется у женщин, страдающих ожирением [12, 13], метаболическим синдромом [14, 15], поликистозом яичников, эндометриозом [16], а также у имеющих в анамнезе гормональные причины невынашивания беременности [17], осложнение ГСД предыдущей беременности [7, 10, 18]. Результаты наших исследований выявили заболевания трех и более функциональных систем (эндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной, желудочно-кишечного тракта) у 85 % матерей, беременность у которых осложнилась гестационным диабетом. Это дает основание полагать наличие у них патологии диффузной нейроиммуноэндокринной системы, ведущим гормоном которой является мелатонин — регулятор гомеостаза, обеспечивающий функциональную взаимосвязь нейрокринных, эндокринных и паракринных механизмов [19, 20]. Следует подчеркнуть, что при всех перечисленных выше формах патологии, определяющих риск развития ГСД, исследователи отмечают низкий уровень мелатонина в организме и нарушение его циркадных изменений [21–28].

Мелатонин синтезируется пинеалоцитами в эпифизе, эндокринная функция которого находится под контролем супрахиазматических ядер (СХЯ) гипоталамуса и имеет суточный

ритм. Световая информация от ганглиозных клеток сетчатки через ретиногипоталамический тракт поступает в СХЯ гипоталамуса, откуда сигналы идут в верхние цервикальные ганглии и затем по симпатическим норадренергическим путям достигают эпифиза, где и синтезируется мелатонин. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови человека наблюдается ночью, а минимальный — в дневные часы [29, 30]. Наличие суточного ритма продукции мелатонина является маркером нормальной работы циркадной регуляции эндогенных биоритмов и их синхронизации с внешним суточным ритмом чередования дня и ночи [19, 31–33].

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 [34, 35]. При этом его синтез в митохондриях клеток эукариот свидетельствует об уникальной защите мелатонином клеточных органелл от оксидативного повреждения и о сохранении их физиологической функции [36–38].

Мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, которая путем гидроксирования (фермент триптофангидроксилаза) и декарбоксирования (фермент 5-окситриптофандекарбокксилаза) превращается в серотонин. С помощью ферментов N-ацетилтрансферазы (NAT) и оксииндол-O-метилтрансферазы (HIOMT) из серотонина образуется мелатонин. Из пинеалоцитов эпифиза мелатонин выделяется в кровь и спинномозговую жидкость, тогда как мелатонин, секретлируемый в других клетках организма, попадает в кровь в незначительных количествах, оказывая в местах его синтеза паракринное и аутокринное влияние [39]. 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. Период полужизни мелатонина колеблется от 30 до 45 минут [45]. Мелатонин метаболизируется в печени и почках. Конечные продукты метаболизма — 6-сульфатоксимелатонин и ацетилсалициловая кислота [29, 39].

Мелатонин осуществляет регулирующее влияние через специфические G-протеинсвяз-

занные мембранные рецепторы (MT1, MT2, MT3), а также ядерные рецепторы (ROR α) [38, 40], которые обнаружены в СХЯ гипоталамуса, в мозжечке, сетчатке, селезенке, поджелудочной железе, печени, молочных железах, матке, вилочковой железе, в желудочно-кишечном тракте, тромбоцитах, лимфоцитах [39, 41–43].

Более 75 лет назад появились первые сообщения, касающиеся роли пептида эпифиза, названного пинеалином, в регуляции углеводного обмена [44]. Были обнаружены подобные инсулину его гипогликемические, анаболические, антихолестериновые эффекты [45]. В последующие десятилетия в результате многочисленных экспериментальных исследований, выполненных на молекулярном уровне, были установлены механизмы функциональных связей между мелатонином, инсулином и глюкагоном [44, 45]. В ткани поджелудочной железы выявлены мембранные MT1, MT2 и G-протеинсвязанные (GPR50) рецепторы, а также мРНК ядерных рецепторов, через которые мелатонин осуществляет модулирующее влияние на секрецию инсулина и глюкагона [46–48]. Кроме того, в поджелудочной железе, так же как и в других тканях, имеются автономные циркадные гены (*Bmal*, *Clock*, *Per1*, *Cry1*), через которые реализуется синхронизирующее влияние циркадного ритма эпифизарного мелатонина на β - и α -клетки [49]. В ночное время суток наблюдается высокая продукция мелатонина, но низкая секреция инсулина, а днем наоборот [31, 50]. Мелатонин стимулирует секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы, что определяет циркадный ритм продукции и метаболизма глюкозы [49, 51]. Влияние мелатонина на панкреатические α - и β -клетки и на секрецию инсулина обеспечивается комплексом различных типов межклеточных и внутриклеточных сигнальных путей [52]. Кроме того, мелатонин защищает клетки поджелудочной железы от свободнорадикального повреждения путем элиминации свободных радикалов и активации антиоксидантных ферментов [31, 37, 53]. Циркадная амплитуда уровня мелатонина снижается с возрастом, особенно при работе и активном образе жизни в ночное время, при нарушениях сна, что ведет к гиперинсулинемии, развитию инсулинорезистентности и гипергликемии, то есть симптомокомплекса, характерного для сахарного диабета 2-го типа [54–57]. Развитие этих патологических состояний при низкой продукции мелатонина и отсутствии ее суточного ритма связывают

с нарушением регуляции синтеза и секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и его связывания с рецепторами мембран клеток-мишеней, подавлением экспрессии гена *ГЛЮТ4* и снижением содержания протеина [58, 59]. В эксперименте показано, что в результате удаления эпифиза в чувствительных к инсулину тканях (белая и бурая жировая ткань, скелетные и сердечная мышцы) резко снижается содержание ГЛЮТ4 мРНК (GLUT4 mRNA), микросомального и мембранного протеина. Кроме того, в отсутствие мелатонина нарушается функция инсулиновых рецепторов, в частности MT2 в адипоцитах жировой ткани, что резко снижает захват глюкозы этими клетками [60, 61]. Выявленные эффекты пинеалэктомии исчезали в результате терапии мелатонином [62, 63]. Таким образом, эпифизарный мелатонин необходим для синтеза, секреции и реализации функций инсулина. Снижение его продукции ведет к дезорганизации циркадного ритма метаболических процессов в организме и развитию патологического состояния энергетического баланса, ожирению, инсулинорезистентности и нарушению толерантности к глюкозе [58]. Уровень мелатонина в плазме крови, так же как и активность ключевого фермента его синтеза (AA-NAT) в эпифизе, значительно снижены при сахарном диабете 2-го типа, что лежит в основе избыточной функции β -клеток поджелудочной железы [49].

Мелатонин и его циркадный ритм секреции определяют успешное течение беременности 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 [64–66].

У лиц, имеющих патологию нейроиммунно-эндокринной системы и изначально низкую продукцию мелатонина, при адаптации организма к беременности значительная активация свободнорадикального окисления ведет к истощению антиоксидантных резервов, и прежде всего мелатонина [67, 68]. Не только низкий уровень мелатонина, но и нарушение в результате окислительной модификации белков функционального состояния его рецепторов, обеспечивающих регуляцию продукции инсулина и глюкагона в β - и α -клетках поджелудочной

железы, ведет к неконтролируемой секреции инсулина не только в дневное время суток, но и в ночные часы. Следствием этих процессов является развитие инсулинорезистентности и последующее нарушение толерантности к глюкозе. Кроме того, β -клетки не могут в течение длительного времени адекватно секретировать достаточное количество инсулина для компенсации инсулинорезистентности, что также способствует гипергликемии. Подтверждают роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета данные исследователей, установивших низкую секрецию мелатонина и отсутствие его суточного ритма во втором и третьем триместрах при данном осложнении беременности, что сочетается с нарушением засыпания, укорочением ночного сна и его качественными особенностями [69, 70]. Выявлено изменение при гестационном диабете продукции микроРНК (microRNAs), которая в норме имеет суточный ритм [71]. Установлено, что наличие полиморфизма гена рецептора мелатонина *MTNR1B* rs10830963 и *MTNR1B* rs4753426 увеличивает риск развития гестационного диабета [72–74]. Показано, что у беременных с ГСД снижены связывающая способность рецептора ГЛЮТ4 и транспорт глюкозы в жировую ткань и скелетные мышцы [71, 75, 76]. Применение мелатонина и стабилизация циркадного ритма нормализуют метаболизм, оптимизируют течение беременности и развитие плода [28, 49, 77].

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований, расширившие наше представление о механизмах регуляции углеводного обмена и энергетического метаболизма, указывают на возможность прогнозирования осложнения будущей беременности сахарным диабетом еще на этапе планирования семьи и своевременного проведения профилактических мероприятий, включающих прежде всего нормализацию суточного ритма сна и бодрствования, энергетического метаболизма, антиоксидантного статуса и при необходимости терапию с использованием мелатонина. Кроме того, имеющиеся данные указывают на то, что особое внимание следует уделять поддержанию в акушерских стационарах светового режима для эндогенной продукции мелатонина, а также ограничению использования подавляющих ее лекарственных средств [78, 79], особенно при проведении анестезиологических пособий у беременных и рожениц с гестационным диабетом [80, 81].

Благодаря возросшему в последнее десятилетие интересу исследователей к изучению физиологической роли мелатонина в репродуктивной функции были получены доказательства его ценных свойств, определяющих оптимальное течение беременности, родов и внутриутробного развития плода, что делает перспективным разработку новых подходов к его применению в акушерстве.

Литература

1. Fadl HE, Ostlund IK, Hanson US. Outcomes of gestational diabetes in Sweden depending on country of birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(11):1326-30. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01518.x.
2. Логутова Л.С., Петрухин В.А., Бочарова И.И., и др. Мониторинг новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — Т. 13. — № 2. — С. 89–94. [Logutova LS, Petrukhin VA, Bocharova II, et al. Monitoring of newborn infants born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2013;13(2):89-94. (In Russ.)]
3. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Сахарный диабет и репродуктивная система zhenshchiny: rukovodstvo dlya vrachey / Ed by E.K. Aylamazyan. Moscow: GJeOTAR-Media; 2017. (In Russ.)]
4. Chavey A, Kioon Ah, Bailbe D, et al. Maternal diabetes, programming of beta-cell disorders and intergenerational risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2014;40(5):323-30. doi: 10.1016/j.diabet.2014.02.003.
5. Евсюкова И.И. Состояние новорожденных детей в современных условиях лечения их матерей, больных сахарным диабетом // Журнал акушерских и женских болезней. — 2006. — Т. LV. — № 1. — С. 17–20. [Evsukova II. The newborns well-beings in modern conditions of treatment of their mothers with diabetes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2006;LV(1):17-20. (In Russ.)]
6. Senat MV, Deruelle P. Gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Fertil.* 2016;44(4):244-7. doi: 10.1016/j.gyobfe.2016.01.009.
7. Fernández-Morera JL, Rodriguez-Rodero S, Menéndez-Torre EM, Fraga MF. The Possible Role of Epigenetics in Gestational Diabetes: Cause, Consequence, or Both. *Obstet Gynecol Intern.* 2010;2010:1-7. doi: 10.1155/2010/605163.
8. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in finn detects multiple susceptibility variants. *Science.* 2007;316(5829):1341-5. doi: 10.1126/science.1142382.
9. Stadek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature.* 2007;445(7130):881-5. doi: 10.1038/nature05616.

10. Robitaille I, Grant AM. The genetics of gestational diabetes mellitus evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genetics in Medicine*. 2008;10(4):240-250. doi: 10.1097/GIM.0b013e31816b8710.
11. Ling C, Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(12):2718-25. doi: 10.2337/db09-1003.
12. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Risk factor screening to identify women requiring oral glucose tolerance testing to diagnose gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis and analysis of two pregnancy cohorts. *PLOS One*. 2017;12(8):e0175288. doi: 10.1371/journal.pone.0175288.
13. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al. Prevalence of glyperglycemia during pregnancy according to maternal age and pre-pregnancy body mass index in Japan, 2007-2009. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;118(3):198-201. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.04.019.
14. Baumfeld Y, Novack L, Wiznitzer A, et al. Pre-Conception Dyslipidemia is Associated with Development of Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *PLOS One*. 2015;10(10):e0139164. doi: 10.1371/journal.pone.0139164. eCollection 2015.
15. Metsala J, Stach-Lempinen B, Gissler M, et al. Risk of Pregnancy Complications in Relation to Maternal Prepregnancy Body Mass Index: Population-Based Study from Finland 2006-10. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2015;30(1):28-37. doi: 10.1111/ppe.12248.
16. Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis CA, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009;92(2):667-77. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.045.
17. Tamas G, Kerenyi Z. Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(suppl.2):S400-11. doi: 10.1055/s-2001-18598.
18. Cypriak C, Szymczak W, Czupryniak L, et al. Gestational diabetes mellitus — an analysis of risk factors. *Endokrynol Pol*. 2008;59(5):393-7. PMID: 18979449.
19. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, et al. Melatonin. Nature's most versatile biological signal? *FEBS J*. 2006;273:2813-38. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x.
20. Sharafati-Chaleshtori R, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M, Soltani A. Melatonin and human mitochondrial diseases. *J Res Med Sci*. 2017;22:2. doi: 10.4103/1735-1995.199092.
21. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. — СПб.: Эко-Вектор, 2017. — 615 с. [Yarmolinskaya MI, Aylamazyan EK. Genital'nyy endometrioz. Razlichnye grani problemy. Saint Petersburg: Eco-Vektor LLC; 2017. (In Russ.)]
22. Li C, Shi Y, You L, et al. Melatonin receptor 1A gene polymorphism associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;72(2):130-4. doi: 10.1159/000323542.
23. Kvetnoy IM, Hernandez-Yago J, Hernandez JM, et al. Diffuse neuroendocrine system and mitochondrial diseases: molecular and cellular bases of pathogenesis, new approaches to diagnosis and therapy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2000;21(2):83-99. PMID: 11455341.
24. Saha L, Kaur S, Saha PK. Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome—an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26(1):54-62. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00916.x.
25. Zito G, Luppi S, Giolo E, et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *Biomed Res Int*. 2014;2014:191967. doi: 10.1155/2014/191967.
26. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA*. 2013;309(13):1388-96. doi: 10.1001/jama.2013.2710.
27. McMullan CJ, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *Am J Epidemiol*. 2013;178(2):231-8. doi: 10.1093/aje/kws470.
28. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):293-307. doi: 10.1093/humupd/dmt054.
29. Анисимов В.Н. Мелатонин (роль в организме, применение в клинике). — СПб.: Система, 2007. — 40 с. [Anisimov VN. Melatonin (rol' v organizme, primeneniye v klinike). Saint Petersburg: Sistema; 2007. 40 p. (In Russ.)]
30. Saper CB. The central circadian timing system. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(5):747-51. doi: 10.1016/j.conb.2013.04.004.
31. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*. 2010;466(7306):627-631. doi: 10.1038/nature09253.
32. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, Xu XY. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril*. 2014;102(2):321-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.014.
33. Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(1):R1-16. doi: 10.1530/JME-13-0118.
34. Evsyukova HV. Platelets and aspirin-induced asthma: pathogenesis and melatonin. Ed by M. Joseph. Amsterdam: Academic Press; 2014.
35. Schlabritz-Loutsevitch N, Hellner N, Middendorf R, et al. The human myometrium as a target for melatonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;8(2):908-913. doi: 10.1210/jc.2002-020449.
36. Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res*. 2012;52(2):139-166. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x.
37. Tan DX, Manchester LC, Liu X, et al. 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):127-38. doi: 10.1111/jpi.12026.

38. Venegas C, Garcia JA, Escames G, et al. Extrapineal melatonin analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res.* 2012;52(2):217-27. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00931.x.
39. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Manchester LC, Tan D-X. Peripheral Reproductive Organ Health and Melatonin: Ready for Prime Time. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):7231-7272. doi: 10.3390/ijms14047231.
40. Yie S-M, Niles LP, Youglai EV. Melatonin receptors on human granulose cell membranes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(5):1747-1749. doi: 10.1210/jcem.80.5.7745030.
41. Ren W, Liu G, Chen S, et al. Melatonin signaling in T cells: Functions and applications. *J Pineal Res.* 2017;62(3):e12394. doi: 10.1111/jpi.12394.
42. Vacas MI, Del Zar M, Martinuzzo M, Cardinali DJ P. Binding sites for [3H]-melatonin in human platelets. *J Pineal Res.* 1992;13(2):60-5. PMID: 1333527.
43. Kvetnoy IM. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem J.* 1999;31(1):1-12. PMID: 10405817.
44. Peschke E, Bahr I, Muhlbauer E. Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships between Melatonin, Insulin and Glucagon. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):6981-7015. doi: 10.3390/ijms14046981.
45. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015;61(2-3):77-84. doi: 10:1016/j.neuchi.2015.03.002.
46. Castillo-Vaquero A, Salido GM, Gonzalez A. Melatonin induces calcium release from CCK-8 and thapsigargin-sensitive cytosolic stores in pancreatic AR42J cells. *J Pineal Res.* 2010;49(3):256-263. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00790.x.
47. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, et al. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;351(2):152-66. doi: 10.1016/j.mce.2012.01.004.
48. Soderquist F, Hellstrom PM, Cunningham J. Human gastroenteropancreatic expression of melatonin and its receptors MT1 and MT2. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120195. doi: 10.1371/journal.pone.0120195.
49. Peschke E, Bahr I, Muhlbauer E. Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *J Pineal Res.* 2015;59(1):1-23. doi: 10.1111/jpi.12240.
50. Peschke E, Muhlbauer E, Musshoff U, et al. Receptor (MT1) mediated influence of melatonin on Camp concentration and insulin secretion of rat insulinoma cells INS-1. *J Pineal Res.* 2002;33(2):63-71.
51. Bahr I, Muhlbauer E, Schucht H, Peschke E. Melatonin stimulates glucagon secretion *in vitro* and *in vivo*. *J Pineal Res.* 2011;50:336-344. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00848.x.
52. Peschke E, Muhlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(5):829-41. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.001.
53. Li G, Hou G, Lu W, Kang J. Melatonin protects mice with intermittent hypoxia from oxidative stress-induced pancreatic injury. *Sleep Biol Rhythms.* 2011;9(s1):78-85. PMID: 21625335.
54. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(3):1044-9. doi: 10.1073/pnas.0706446105.
55. Knutson KL, Cauter EV. Associations between Sleep Loss and Increased Risk of Obesity and Diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1129:287-304. doi: 10.1196/annals.1417.033.
56. Kvetnoy I. Extrapineal melatonin in pathology: new perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of illness. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002;23(suppl.1):92-96. PMID: 11455347.
57. Perelis M, Ramsey KM, Marcheiva B, Bass J. Circadian Transcription from Beta Cell Function to Diabetes Pathophysiology. *J Biol Rhythms.* 2016;31(4):323-36. doi: 10.1177/0748730416656949.
58. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2014;56(4):371-381. doi: 10.1111/jpi.12137.
59. Lima FB, Machado UF, Bartol I, et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am J Physiol.* 1998;275(6 Pt 1):E934-41. PMID: 9843734.
60. Mellado C, Rodriguez V, de Diego JG, et al. Effect of pinealectomy and of diabetes on liver insulin and glucagon receptor concentrations in the rat. *J Pineal Res.* 1989;6(4):295-306. PMID: 2543806.
61. Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS, et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology.* 2011;152(4):1253-63. doi: 10.1210/en.2010-1088.
62. Ha E, Yim SV, Chung JH, et al. Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C2C12 murine skeletal muscle cells. *J Pineal Res.* 2006;41:67-72. PMID: 16842543.
63. Picinato MC, Hirata AE, Cipolla-Neto J, et al. Activation of insulin and IGF-1 signaling pathways by melatonin through MT1 receptor in isolated rat pancreatic islets. *J Pineal Res.* 2008;44(1):88-94. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00493.x.
64. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J Pineal Res.* 2013;54(3):245-257. doi: 10.1111/jpi.12010.
65. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, et al. Melatonin, an established antioxidant worthy of clinical use. *Mol Med.* 2009;15(1-2):43-50. doi: 10.2119/molmed.2008.00117.
66. Lanoix D, Lacasse AA, Reiter RJ, 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. doi: 10.1016/j.mce.2013.07.010.

67. Шевелькова А.А., Айламазян Э.К., Евсюкова И.И. Особенности окислительной модификации белков и функционального состояния эритроцитов при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. LXIV. — № 5. — С. 62–68. [Shevelkova AA, Aylamazyan EK, Evsyukova II. Features of oxidative modification of proteins and erythrocyte functional state in pregnancy complicated by placental insufficiency. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;LXIV(5):62-8. (In Russ.)]
68. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, et al. Melatonin and female reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):1-11. doi: 10.1111/jog.12177.
69. Shimada M, Seki H, Samejima M, et al. Salivary melatonin levels and sleep-wake rhythms in pregnant women with hypertensive and glucose metabolic disorders: A prospective analysis. *BioScience Trends*. 2016;10(1):34-41. doi: 10.5582/bst.2015.01123.
70. Tsai SY, Kuo, Lai YH, Lee CN. Factors associated with sleep quality in pregnant A observational study. *Nurs Res*. 2011;60(6):405-12. doi: 10.1097/NNR.0b013e3182346249.
71. Poirier C, Desgagne V, Guerin R, Bouchard L. MicroRNAs in Pregnancy and Gestational Mellitus: Emerging Role in Maternal Metabolic Regulation. *Curr Diab Rep*. 2017;17(5):35. doi: 10.1007/s11892-017-0856-5.
72. Zhan Y, Liu F, Li C, et al. Association between single nucleotide polymorphism of rs4753426 of melatonin receptor 1B gene and gestational diabetes mellitus. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014;49(4):276-80. PMID: 24969335.
73. Tarnowski M, Maliniwski D, Safranow K, et al. MTNR1A and MTNR1B gene polymorphisms in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(5):395-398. doi: 10.1080/09513590.2016.1276556.
74. Vlasi M, Gazouli M, Paltoglou G, et al. The rs10830963 variant of melatonin receptor MTNR1B is associated with increased risk for gestational diabetes mellitus in a Greek population. *Hormones (Athens)*. 2012;11(1):70-6. PMID: 22450345.
75. Zhang B, Jin Z, Sun L, et al. Expression and correlation of sex hormone-binding globulin and insulin signal transduction and glucose transporter proteins in gestational diabetes mellitus placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;119:106-17. doi: 10.1016/j.diabetes.
76. Colomiere M, Permezel M, Lappas M. Diabetes and obesity during pregnancy alter insulin signaling and glucose transporter expression in maternal skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *J Mol Endocrinol*. 2010;44(4):213-23. doi: 10.1677/JME-09-0091.
77. Sharma S, Singh H, Ahmad N, et al. The role of melatonin in diabetes: Therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(5): 391-9. doi: 10.1590/2359-3997000000098.
78. Papagiannidou E, Skene DJ, Ioannides C. Potential drug interactions with melatonin. *Physiol Behav*. 2014;131:17-24. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.04.016.
79. Tsoinias A, Afroudakis PA, Garratt PJ, et al. Benzocyclobutane, Benzocycloheptane and Heptene Derivatives as Melatonin Agonists and Antagonists. *Chem Med Chem*. 2014;9(10):2238-2243. doi: 10.1002/cmdc.201402122.
80. Pang CS, Mulnier C, Pang SF, Yang JC. Effects of halothane, pentobarbital and ketamine on serum melatonin levels in the early scotophase in New Zealand where rabbits. *Biol Signals Recept*. 2001;10(5):310-6. doi: 10.1159/000046898.
81. Mihara T, Kikuchi T, Kamiya Y, et al. Day or night administration of ketamine and pentobarbital differentially affect circadian rhythms of pineal melatonin secretion and locomotor activity in rats. *Anesth Analg*. 2012;115(4):805-13. doi: 10.1213/ANE.0b013e6182632b.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Эдуард Карпович Айламазян — директор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Инна Ивановна Евсюкова — д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения физиологии и патологии новорожденных. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** eevs@yandex.ru.

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, Руководитель отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Edvard K. Aulamazyan — Chief, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Inna I. Evsyukova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, leading research assistant of Department of Physiology and Pathology of Newborns. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** eevs@yandex.ru.

Maria I. Yarmolinskaya — Professor of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Endocrinology of Reproduction, Doctor of Medical Sciences, Head of Center "Diagnostics and treatment of endometriosis". The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; Professor of Department of Obstetrics and Gynecology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.