

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-90-99>

Роль циркадных ритмов в функционировании мужской репродуктивной системы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.В. Алексеева¹, О.В. Быкова¹, А.И. Шадеркина¹, Ю.В. Борисенко², Е.Ю. Грицкевич³, С.С. Красняк⁴

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», 74, Мичуринский пр., Москва, 119602, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, дом 4, ул. им. М. Седина, Краснодар, 350063, Россия

³ ФГБУ «Санаторий работников органов прокуратуры Российской Федерации «Истра», дом 7, ул. Санаторная, дер. Аносино, Московская область, 143581, Россия

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 51, стр. 1, 3-я Парковая, Москва, 105425, Россия

Контакт: Шадеркина Анастасия Игоревна, NastyaShade01@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Циркадные ритмы определяют работу всего организма, включая эндокринные органы, и синтез многих гормонов подчиняется биологическим часам. Мелатонин является гормоном эпифиза и он играет ключевую роль в формировании циркадных ритмов, а тестостерон, являясь основным половым гормоном у мужчин, задействован во многих метаболических процессах в мужском организме, в том числе в функционировании репродуктивной системы. Последние исследования все чаще выявляют связь с бесплодием с нарушениями циркадных ритмов, вызванных внешними факторами.

Цель. Изучение влияния мелатонина и циркадных ритмов на фертильность и уровень тестостерона у мужчин, а также изучение механизмов развития бесплодия при нарушении метаболических путей мелатонина.

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus и eLibrary с включением в литературный обзор работ, опубликованных за последние 5 лет.

Результаты. Проведенный обзор раскрывает особенности функционирования эпифиза и мужской репродуктивной системы, описывает связь циркадных ритмов и половой системы, роли мелатонина в работе репродуктивной системы, особенности метаболизма тестостерона и влияния генетических факторов и факторов внешней среды на работу оси эпифиз-половая система. Представлены механизмы плейотропной регуляции мелатонином уровней тестостерона, генетические факторы, которые также значительно изменяют работу эпифиза и распространенность нарушений репродуктивной функции в когортах, подверженных нарушениям циркадных ритмов.

Заключение. Циркадные ритмы и репродуктивная система имеют множество взаимосвязей, которые обеспечивают суточные и сезонные изменения в синтезе половых гормонов, в том числе тестостерона, влияя на сперматогенез, фертильность, метаболизм и поведенческие паттерны. Нарушения цикла сон-бодрствование и изменения биологических ритмов, характерные для жизни в современном обществе, необходимо рассматривать как факторы риска бесплодия и эректильной дисфункции и учитывать при работе с пациентами.

Ключевые слова: мелатонин; часовые гены; тестостерон; эпифиз; стероидогенез.

Для цитирования: Алексеева М.В., Быкова О.В., Шадеркина А.И., Борисенко Ю.В., Грицкевич Е.Ю., Красняк С.С. Роль циркадных ритмов в функционировании мужской репродуктивной системы. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):90-99; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-90-99>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-90-99>

The role of circadian rhythms in the functioning of male reproductive system

LITERATURE REVIEW

M. V. Alekseeva¹, O. V. Bykova¹, A. I. Shaderkina¹, Yu. V. Borisenko², E. Yu. Gritskevich³, S. S. Krasnyak⁴

¹ Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology of the Moscow Department of Healthcare, 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia

² Kuban State Medical University of the Russian Ministry of Healthcare, 4, M. Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

³ «Istra» Sanatorium for Employees of the Prosecutor's Office of the Russian Federation, 7, Sanatornaya St., Anosino Village, Moscow Region, 143581, Russia

⁴ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, 51, building 1, 3-ya Parkovaya, Moscow, 105425, Russia

Contacts: Anastasia I. Shaderkina, NastyaShade01@yandex.ru

Summary:

Introduction. Circadian rhythms determine the functioning of all organ systems, including endocrine organs, and the synthesis of many hormones follow the biological clock. Melatonin is a hormone of the epiphysis and it plays a key role in the creating of circadian rhythms, and testosterone, the main sex hormone in men, is involved in many metabolic processes in the male body, including the functioning of the reproductive system. The link between infertility and circadian rhythm disturbances caused by external factors has been increasingly reported.

The aim. Investigate the influence of melatonin and circadian rhythms on fertility and testosterone levels in men, and to analyze the mechanisms of infertility development when melatonin metabolic pathways are disturbed.

Materials and methods. Literature search was conducted in PubMed, Scopus and eLibrary databases with inclusion of papers published in the last 5 years.

Results. The review reveals the characteristics of epiphysis and male reproductive system functioning, describes the connection between circadian rhythms and reproductive system, the role of melatonin in its functioning, the features of testosterone metabolism and the influence of genetic and environmental factors on the epiphysis-gonadal axis functioning. The mechanisms of pleiotropic regulation of testosterone levels by melatonin, genetic factors that also significantly alter the functioning of epiphysis-gonadal axis and the prevalence of reproductive disorders in cohorts exposed to circadian rhythm disturbances are presented.

Conclusion. Circadian rhythms and the reproductive system have multiple interrelationships that provide diurnal and seasonal changes in the synthesis of sex hormones, including testosterone, affecting spermatogenesis, fertility, metabolism and behavioral patterns. Sleep-wake cycle disorders and changes in biological rhythms, which are characteristic of life in modern society, should be considered as risk factors for infertility and erectile dysfunction and taken into account in patients' management.

Key words: melatonin; clock genes; testosterone; pineal gland; steroidogenesis.

For citation: Alekseeva M.V., Bykova O.V., Shaderkina A.I., Borisenko Yu.V., Gritskovich E.Yu., Krasnyak S.S. The role of circadian rhythms in the functioning of male reproductive system. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):90-99; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-90-99>

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин является гормоном эпифиза, и он играет ключевую роль в формировании циркадных ритмов [1]. Циркадные ритмы определяют работу всего организма, влияют на функцию желез внутренней секреции (эндокринные органы) и многие гормоны синтезируются с циклическими изменениями концентрации в течение суток в соответствии с работой биологических часов. Пик продукции мелатонина достигается в темное время суток и снижается при появлении света. Помимо прямого участия в регуляции циклов сна-бодрствования, мелатонин также задействован в физиологической адаптации к факторам среды, модулирует иммунную систему, а также обладает антиоксидантными свойствами [2].

Не только мелатонин, но и другие гормоны и биологически активные молекулы имеют суточный ритм синтеза. Например, работа мужской репродуктивной системы во многом зависит от циркадных ритмов. Тестостерон является основным половым гормоном у мужчин, и он играет важную роль в поддержании физического и психического здоровья мужчин [3]. Как было показано во многих исследованиях, тестостерон обладает протективным действием относительно развития ряда заболеваний: снижает риск развития атеросклероза, артериальной гипертензии, а сниженный уровень тестостерона является фактором риска развития неалкогольной жировой болезни печени, остеопороза и ряда нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [4-7].

Дефицит тестостерона ведет к развитию гипогонадизма и бесплодия. В Соединенных Штатах Америки анализ данных регистра Национальной амбулаторной медицинской помощи выявил распространенность бесплодия, которая составила 0,1% среди мужчин в возрасте 32-42 лет, при этом средний возраст мужчин с диагнозом «бесплодие» был моложе, чем средний возраст здоровых мужчин без этого диагноза (37 лет и 58 лет соответственно) [8].

В Российской Федерации было отмечено увеличение распространенности бесплодия с приростом в 2,1 раза в период с 2000 по 2018 год [9]. Согласно анализу исследования Глобального бремени болезней, распространенность бесплодия по всему миру составляет 1402,98 на 100 000 человек в 2019 году [10]. Регионами с самой высокой заболеваемостью мужским бесплодием считаются Западная Африка к югу от Сахары, Восточная Европа и Восточная Азия [10].

Факторы, ассоциированные с развитием мужского бесплодия, по результатам метаанализа Н. Jafari и соавт., включают в себя нарушения сперматогенеза, наличие варикоцеле и заболеваний яичек, курение, ожирение, прием анаболических стероидов, сосудистые аномалии, прием антидепрессантов, прием алкоголя, особенности работы и урологические заболевания [11]. Однако последние исследования все чаще выявляют связь с бесплодием с нарушениями циркадных ритмов – изменением распорядка дня и бессонницей, избыточным световым загрязнением [12].

Цель данного обзора – изучение влияния мелатонина и циркадных ритмов на фертильность и уровень тестостерона у мужчин, а также изучение механизмов развития бесплодия при нарушении метаболических путей мелатонина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus и eLibrary. Поиск проводился с использованием терминов «testosterone circadian rhythm» (99 результатов), «melatonin and testosterone (172 результата)», «melatonin and steroidogenic genes» (10 результатов) и «testosterone and clock genes» (29 результатов). В базе данных eLibrary были сформулированы поисковые запросы «мелатонин и мужская репродуктивная система», «мелатонин и тестостерон». Критериями включения являлись следующие пункты: статьи из рецензируемых журналов; оригинальные исследования и метаанализы; популяционные исследования; ■

дата публикации не позже 5 лет. Исключались литературные обзоры и клинические случаи. По запросу «мелатонин и мужская репродуктивная система» в базе данных eLibrary за 2019-2024 годы отсутствовали оригинальные исследования, по запросу «мелатонин и тестостерон» было найдено 12 оригинальных и обзорных работ, из которых в данную работу была включена 1 статья. В окончательный литературный обзор вошли 79 работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мелатонин синтезируется в эпифизе ночью при отсутствии света из аминокислоты триптофана, которая участвует в синтезе серотонина. Серотонин в свою очередь последовательно под воздействием ферментов серотонин-N-ацетил-трансферазы и гидроксидол-О-метил трансферазы превращается в мелатонин. Именно серотонин-N-ацетил-трансфераза является лимитирующим ферментом в метаболическом пути мелатонина [13]. Мелатонин может осуществлять свое действие на органы и ткани двумя путями: с одной стороны, он высоколипофилен, чем объясняется очень широкий спектр его эффектов на все системы органов; с другой стороны, в тканях имеются рецепторы к мелатонину – рецепторы мелатонина 1 и 2 типов (MT1 и MT2), через которые он также осуществляет свое действие. Мелатонин также может осуществлять свое действие через суперсемейство RZR/ROR ядерных рецепторов [14].

Процесс синтеза стероидных гормонов из холестерина называется стероидогенезом. Тестостерон преимущественно синтезируется в клетках Лейдига, и его биосинтез регулируется гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью [15]. Тестостерон, как и другие половые гормоны, синтезируются в зависимости от циркадных ритмов. Считается, что пик тестостерона обнаруживается в крови утром (между 4 и 8 часов) и снижается в течение дня. Стероидогенез начинается с преобразования холестерина в прегненолон с помощью CYP11A1, который кодируется геном *CYP11A11*. Стероидогенный острый регуляторный протеин (steroidogenic acute regulatory protein (StAR)) обеспечивает транспорт холестерина в митохондрии, и скорость данного процесса является лимитирующей для стероидогенеза [16]. К другим генам, регулирующим стероидогенез, относятся *CYP17A1*, *SF1*, *NUR77*, *HSD3B2*, *HSD3B1* и *HSD17B3* [17-20].

Нарушение циркадных ритмов и функций репродуктивной системы

К факторам нарушения циркадных ритмов относятся многие аспекты, касающиеся урбанизации. В современных городах световое загрязнение является одной из частых проблем. Считается, что искусствен-

ный свет низкой интенсивности от экранов смартфонов и компьютеров, свет фонарей на улице в ночное время, круглосуточное использование света в доме нарушают циркадные ритмы и приводят к нарушению синтеза мелатонина в ночные часы [21]. Другой аспект городской жизни связан с депривацией сна – полным отсутствием сна в течение определенного периода времени, либо уменьшение ожидаемой оптимальной продолжительности сна. Часто депривация сна не является добровольной и связана с необходимостью работы в ночные часы.

Все чаще отмечается роль циркадных ритмов в развитии эректильной дисфункции [22].

Анализ базы данных TriNetX Diamond в Соединенных Штатах Америки (США) впервые на примере большой когорты мужчин показал связь эректильной дисфункции и дефицита тестостерона с нарушениями циркадных ритмов. База данных TriNetX Diamond представляет собой облачное хранилище с доступом к историям болезни, медицинским страховым случаям и фармацевтическим данным более 213 миллионов пациентов, используемое для проведения популяционных исследований. В исследование были включены данные мужчин в возрасте 40-70 лет. Дефицит тестостерона чаще выявлялся у мужчин, имеющих синдром обструктивного апноэ сна (отношение шансов (ОР) 1,66 [95% доверительный интервал (ДИ)]), бессонницу (ОР=1,74) и нарушением циркадных ритмов (ОР=2,63) по сравнению с контрольными группами. Эректильная дисфункция также статистически значимо чаще встречалась у мужчин с синдромом обструктивного апноэ сна (ОР 1,02), бессонницы (ОР 1,30 [95% ДИ 1,30-1,31]) и нарушениями циркадных ритмов (ОР 1,54 [95% ДИ 1,49-1,59]) по сравнению с контролем.

Для людей, работающих сменами, то есть, с любым графиком, отличающимся от восьмичасового рабочего дня с 8 утра до 16:00, существует риск развития расстройств сна, получивших название «нарушения сна при сменной работе» (shift work sleep disorder, SWSD). Кроме того, работа с ночными сменами также ассоциирована с эректильной дисфункцией. Сочетание работы в ночные смены и нарушений сна привело к наиболее низким показателям эректильной функции в исследовании, изученным у 754 мужчин: по Международному индексу эректильной функции (IIEF-EF) у пациентов, работающих ночью и в то же время имеющих нарушения сна, выявленные по опроснику SWSD, результаты в среднем были на 2,8 баллов ниже, чем у мужчин, работающих в ночные смены и не имеющих жалобы на нарушения сна. В свою очередь при сравнении мужчин, работающих в дневные или вечерние смены, и мужчин, работающих в ночные смены, результаты по IIEF-EF у последних были в среднем на 7,6 баллов ниже [24]. Авторы рекомендуют учи-

тывать работу в ночные смены как потенциальный фактор риска развития эректильной дисфункции, несмотря на положительный эффект от приема тестостерона в данной когорте пациентов на восстановление сна [23].

В исследовании М. Врасси и соавт. изучался уровень тестостерона и прегненолона у мужчин, работающих в ночную смену. По результатам анализа было выявлено, что по сравнению с мужчинами, работающими в дневную смену, мужчины, работающие в ночную смену, имели более низкие уровни тестостерона и прегненолона [25].

Предполагается также участие мелатонина в развитии идиопатической олигоастенотератозооспермии (ОАТ-синдрома). У этих пациентов отмечаются более низкие уровни мелатонина в крови по сравнению со здоровыми мужчинами того же возраста, и ситуация ухудшается при работе по ночам, в таких случаях уровни мелатонина наиболее низкие. Уровни мелатонина у пациентов с ОАТ-синдромом позитивно коррелировали с подвижностью сперматозоидов ($p < 0,001$). Авторы предлагают, что восстановление нормального распорядка дня с достаточной длительностью ночного сна и отсутствие работы в ночные смены могут оказать положительный эффект на фертильность мужчин с данным диагнозом [26]. В другом исследовании изучалось влияние работы по сменам, в том числе в ночные смены, на результаты спермограммы пациентов в клинике. Оценка качества сна и психологического состояния проводилась по Питтсбургскому индексу качества сна и Шкале депрессии, тревоги и стресса-21 (DASS-21), в группу контроля вошли мужчины, имеющие стандартный рабочий день. В исследуемой группе отмечалась более высокая частота олигозооспермии и нарушений в показателях спермограммы [27].

В исследовании А. Balasubramanian и соавт. также была выявлена связь сменной работы, SWSD и симптомов гипогонадизма. В данном случае симптомы оценивались с помощью опросника возрастных симптомов андрогенного дефицита (опросники qADAM и ADAM). Из 2571 участника около 24,1% работали по сменам, и из них у трети имелись симптомы SWSD. Для подгруппы работающих посменно балл по qADAM был на 1,12 баллов ниже, чем для сотрудников, имеющих стандартный рабочий день. Для подгруппы с SWSD балл по qADAM был на 5,47 ниже, чем у всех остальных участников ($p < 0,01$), а также в данной группе было отмечено снижение уровня тестостерона в среднем на 100,4 нг/дл, $p < 0,01$, что отражает более выраженные симптомы гипогонадизма у ночных работников, дополнительно имеющих расстройства сна [28]. Для мелатонина и тестостерона отмечается смещение акрофазы, то есть максимального значения, при работе в ночные часы, при этом для эстрогенов такая связь отсутствует [29].

Роль хромотипа

Ряд работ посвящен исследованию влияния хромотипа мужчин на развитие гипогонадизма. В недавнем исследовании были получены иные результаты, согласно которым связь между депривацией сна и изменением уровня свободного и общего тестостерона отсутствует. В данной работе приняли участие 298 мужчин в возрасте от 19 до 44 лет, у которых измерялся уровень общего и свободного тестостерона. Особенности циркадных ритмов были изучены с помощью Мюнхенского опросника хромотипа. По результатам исследования вечерний хромотип (то есть повышенная вечерняя активность) был ассоциирован с более высокими уровнями тестостерона в данной когорте [30]. Однако возможно, что именно генетически заложенный хромотип, а не внешний уровень инсоляции является первичным в формировании суточных ритмов синтеза тестостерона [31]. В другом исследовании S. Gica и соавт. было показано, что большее количество баллов по Опроснику утреннего или вечернего хромотипа (MEQ), то есть соответствие утреннему хромотипу, имело положительную связь с нормальными результатами спермограммы и нормальной морфологией сперматозоидов [32].

Интересно, что у молодых мужчин с дефицитом тестостерона отсутствовали суточные колебания его уровня [33]. В аналогичном исследовании на 506 участниках так же не было выявлено статистически значимых суточных изменений уровня тестостерона у мужчин с гипогонадизмом. Кроме того авторы так же отмечают, что с повышением возраста возможные изменения уровня тестостерона становятся менее выраженными, при этом наибольшая амплитуда изменений тестостерона характерна для мужчин моложе 30 лет, однако выявленная корреляция является слабой [34]. Более низкое качество сна у мужчин среднего и пожилого возраста ассоциировано с более низкими концентрациями тестостерона [35].

Поскольку мелатонин в основном синтезируется в ответ на снижение количества света и по описанным выше путям влияет на уровень тестостерона, в исследовании на слепых мужчинах было показано, что у них уровень таких гормонов, как тестостерон, кортизол и соматотропный гормон, не зависит от световых периодов, что также подтверждает важность генетической детерминированности хромотипов [36]. Интересно рассмотреть и обратную ситуацию. В недавнем исследовании M.W.L. Morssinkhof и соавт. изучали влияние приема заместительной гормональной терапии (ЗГТ) среди лиц, совершающих трансгендерный переход. У 49 людей с биологическим мужским полом, которые начали прием эстрогенов и антиандрогенов, отмечался сдвиг средней точки сна, то есть, точки, которая равноудалена от начала сна и от момента пробуждения, на 21 минуту раньше, тогда как у биологических

женщин при приеме тестостерона средняя точка сна сдвигалась на 24 минуты позже. Данные были получены спустя 3 месяца проведения ЗГТ. Таким образом, прием тестостерона приводил к формированию более позднего хронотипа [37].

У женщин нарушения циркадных ритмов, включая работу в ночные смены, согласно последним исследованиям, могут быть ассоциированы с развитием синдрома поликистозных яичников. Анализ экспрессии генов показал, что у женщин наблюдается абберрантная экспрессия периферических «часовых» генов и снижение уровней мРНК стероидогенных ферментов, таких как StAR, CYP17A1, SRD5A1 и SRD5A2 [38-41].

Молекулярные и генетические механизмы взаимодействия тестостерона и мелатонина

Циркадные ритмы, функционирование эндокринной системы и состояние репродуктивной системы находятся в сложной системе многоуровневых взаимодействий. Секретция мелатонина подчинена циркадным ритмам и сезонным циклам. Данный гормон оказывает плеiotропное действие на рост и развитие организма, процессы старения и функционирование женской и мужской репродуктивных систем [42]. Рецепторы мелатонина были обнаружены в гранулезных клетках преовуляторного фолликула и сперматозоидах. Первое демонстрирует факт того, что мелатонин может влиять на секрецию эстрогенов и, возможно, также прогестерона, который секретруется лютеиновыми клетками, в которые после овуляции превращаются гранулезные клетки. От второго же факта следует ожидать, что мелатонин будет оказывать влияние на концентрацию сперматозоидов в эякуляте и на их подвижность [43-44].

Роль биологических часов

«Часовые» гены в настоящее время рассматриваются как ключевой механизм взаимодействия эпифиза и репродуктивной системы. Ключевыми «часовыми» белками являются CLOCK и BMAL1, также в настоящее время выделены ортологи Period и CRYPTOCHROME, включающие белки Per1, Per2, Per3 и Cry1, Cry2 соответственно. Именно Per1 и Per2 отвечают на световое воздействие и являются молекулярными маркерами циркадных ритмов. В зависимости от времени суток (количества светового воздействия) экспрессируются различные «часовые» гены, и их роль в организме заключается в регуляции транскрипции генов во всех органах и системах органов [45]. В данном разделе будет рассмотрено влияние «часовых» генов на работу репродуктивной системы.

Механизм взаимодействия «часовых» генов и репродуктивной системы активно изучается на примере

животных моделей. Например, с помощью *in situ* гибридизации была рассмотрена суточная активность генов, участвующих в работе циркадных ритмов, в супрахиазматическом ядре у крыс, которые 2 недели подвергались воздействию искусственного света низкой интенсивности ночью (ALAN). ALAN в значимой степени снижал активность генов *Per1*, *Per2*, *Nr1d1*. Нарушение экспрессии *Per1* в паравентрикулярном и дорсомедиальном гипоталамических ядрах являлось механизмом, ведущим к нарушению гормональных осей регуляции, что приводило к нарушению ритма синтеза кортикостерона, а также к нарушению суточных колебаний мелатонина, тестостерона и вазопрессина в крови [46]. Роль генов *Per1/Per2* в работе репродуктивной системы также подтверждается другими исследованиями. В работе Q. Liu и соавт. было исследовано влияние *Per1/Per2* на репродуктивную функцию мышей на примере линии мышей с выключенными генами *Per1/Per2*. Отсутствие активности данных генов привело к снижению уровней свободного тестостерона по сравнению с дикими мышами того же возраста. Согласно полученной модели, нарушение работы описанных генов ведет к снижению концентрации ферментов, необходимых для синтеза тестостерона в метаболическом пути синтеза стероидных гормонов. Также отмечалась супрессия генов сперматогенеза *Tubd1* и *Pafah1b*. Отмечалось снижение активности протеинкиназы A и стероидогенного острого регуляторного белка в ткани яичек, что снижало синтез тестостерона и подвижность сперматозоидов [47].

Другой часовой ген, *BMAL1*, также регулирует стероидогенез в клетках Лейдига. На примере животной модели было выявлено, что данный ген активно экспрессируется в клетках Лейдига, и синтез тестостерона прямо пропорционален уровню экспрессии *BMAL1*. Кроме того, статистически значимо увеличивалась экспрессия мРНК генов стероидогенеза, таких как *StAR*, *HSD3B2* и *HSD17B3*. *BMAL1* вместе с *CLOCK* *in vitro* активировал транскрипцию гена *HSD17B3*. Таким образом, экспрессия ключевых часовых генов обнаруживаются в тканях репродуктивных органов, и данные гены оказывают влияние на синтез половых гормонов через регуляцию экспрессии генов, мРНК и белков стероидогенеза [48].

Роль кортикостероидов

Во время депривации сна повышается синтез кортизола, что в свою очередь ингибирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, приводя к снижению секреции тестостерона. В исследовании G. Huang и соавт. было показано, что работа в ночные смены приводила к повышению синтеза кортизола, а транскриптомный анализ микроРНК продемонстрировал

изменение экспрессии микроРНК, связанных с генами, участвующими в регуляции циркадных ритмов [49]. Таким образом кортизол, наравне с мелатонином являясь важным участником циркадных ритмов, оказывает антагонистическое влияние на работу репродуктивной системы [50]. Показано, что после пробы с дексаметазоном уровни экспрессии «часовых генов», а именно *Bmal1*, *Per1*, *Per2* и *Cry1*, в семенниках приобрели аритмичный характер [51].

Гены аполипопротеинов

Следующей теорией регуляции биосинтеза тестостерона циркадными ритмами является управление стероидогенезом через аполипопротеины (Apoa1, Apoa2, Apos3). Как известно, аполипопротеины участвуют в формировании липопротеинов высокой плотности и транспорте холестерина, который в свою очередь является предшественником тестостерона [52].

Роль Арилалкиламин N-ацетилтрансферазы

Исследование М. Yang и соавт. показало, что мелатонин повышает синтез тестостерона в клетках Лейдига у млекопитающих. Арилалкиламин N-ацетилтрансфераза – это еще один регуляторный фермент для синтеза мелатонина в организме. В данной работе были использованы модели животных: трансгенные бараны с избыточной выработкой арилалкиламин N-ацетилтрансферазы (AANAT-бараны) и мыши с выключенным геном данного фермента (AANAT-КО-мыши). В контрольные группы входили соответственно бараны и мыши дикого типа (без генетических изменений). По результатам исследования уровень мелатонина у AANAT-баранов был значительно выше, чем у баранов дикого типа. Показатели спермограммы также были лучше в исследуемой группе по сравнению с контролем, однако в микроструктуре сперматозоидов не было выявлено значительных различий. У AANAT-КО-мышей отмечалось статистически значимое ухудшение показателей спермограммы по сравнению с контрольной группой, были также значительно снижены уровни мелатонина, тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови. Для других гормонов не было выявлено подобных результатов. В культуре клеток Лейдига от исследуемых мышей количество клеток в апоптозе было значительно выше, чем в контрольной группе [53].

Исследование на животных, таких как мелкие грызуны, демонстрирует, что введение мелатонина положительно влияло на концентрацию сперматозоидов, их морфологию, акросомную реакцию. В группе, которой проводились инъекции мелатонина, отмечалось повышение уровня тестостерона, а также улучшение кровообращения в яичках [54]. В другой работе было

показано, что введение 20 мг/кг мелатонина мышам приводило к уменьшению выраженности апоптоза тестикулярных клеток, искусственно вызванного бисфенолом А [55]. В то же время пинеалэктомия, то есть удаление эпифиза и, следовательно, отсутствие синтеза мелатонина в организме, приводит к исчезновению суточных ритмов синтеза ферментов и мРНК в яичках крыс. При этом проведение мелатонин-заместительной терапии привело к нормализации суточных ритмов экспрессии генов стероидогенеза [56].

Важность дневных и ночных периодов для работы репродуктивной системы и достаточного синтеза тестостерона подчеркивается и в исследовании F.M. Ogo и соавт., в котором исследовалось влияние света на уровень тестостерона в помете крыс. Беременные крысы были разделены на две группы, для первой искусственно создавались периоды дня и ночи по 12 часов каждый, во второй группе ночные периоды отсутствовали, и крысы постоянно находились под воздействием света на протяжении всего периода гестации. Анализ потомства продемонстрировал снижение уровней тестостерона, массы яичек и количества сперматозоидов во второй группе [57]. Темновая депривация, то есть отсутствие периодов темного времени суток, как было показано в исследовании Л.И. Кондаковой и соавт., ведет к уменьшению толщины сперматогенного эпителия у белых самцов крыс. Введение экзогенного мелатонина в данном исследовании оказывало протективное действия на функции семенников у данных животных [58].

Мелатонин также оказывает протективное действие на сперматозоиды форелевидной храмули (*Sarothera trutta*), снижая токсический эффект наночастиц диоксида титана [59]. Введение мелатонина у белых коз продемонстрировало значительное повышение уровня тестостерона и уменьшения уровня кортизола, повысив кровоток в яичковой артерии по сравнению с контрольной группой [60]. Для птиц эпифиз и циркадные ритмы также играют важную роль в формировании репродуктивного поведения, а выполнение пинеалэктомии приводило к снижению репродуктивной функции [61].

Роль тестостерона в центральной нервной системе

Тестостерон является периферическим гормоном и оказывает свое влияние на ткани и системы органов через рецепторы к данному гормону. Рецепторы к тестостерону также обнаруживаются в структурах центральной нервной системы, и его действие на ЦНС может быть как опосредовано через рецепторы, так и не зависеть от них [62-64]. Тестостерон и рецепторы к нему обнаруживаются в мезокортиколимбической системе, и с возрастом отмечается снижение уровня тестостерона в ЦНС, коррелирующее с изменениями

уровня тестостерона в крови [65]. Данный эффект также является одним из механизмов развития когнитивного дефицита у мужчин при старении [66]. Повышение уровня тестостерона постнатально модифицирует поведение в сторону более маскулинного, изменяя морфологию микроглии и определяя различия в поведении в зависимости от пола [67]. Также в модели на мышцах с боковым амиотрофическим склерозом было показано, что тестостерон оказывает протективное действие на миелин [68]. В свою очередь дефицит тестостерона также ассоциирован с более высокой частотой развития депрессивных состояний [69, 70].

Однако в ЦНС основную роль в метаболизме играют нейростероиды – стероиды, синтезирующиеся в головном мозге, например, дегидроэпиандростерон, тетрагидродезоксикортикостерон и андростерон [71]. В настоящее время считается, что в процессе эмбриогенеза плацентарные нейростероиды участвуют в формировании головного мозга [72-74]. Нейростероиды также участвуют в формировании памяти, а при нарушении их уровней во взрослом возрасте возможно развитие таких заболеваний как посттравматическое стрессовое расстройство, депрессивное расстройство, тревожное расстройство, при нарушении синтеза в пренатальном периоде – синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [75-77]. У животных отмечается влияние мелатонина на уровни нейростероидов, что формирует их половое поведение, однако у людей эффект данных метаболитов остается мало изученным [78-79].

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный обзор выявил большее количество исследований, посвященных анализу связи циркадных ритмов, роли мелатонина в работе репродуктивной системы и, в частности, синтезе тестостерона и влиянии генетических факторов и факторов внешней среды на работу оси эпифиз-половая система. Мелатонин, согласно существующим исследованиям, положительно влияет на функционирование репродуктивной системы, повышая синтез тестостерона. Основным эффектом осуществляется через модуляцию экспрессии генов стероидогенеза через работу «часовых» генов, таких как *BMAL1*. Световое воздействие, смена дня и ночи приводят к изменению экспрессии «часовых» генов, и темное время суток ведет к повышению экспрессии ключевых генов стероидогенеза, например *StAR*, благодаря чему достигается физиологическое увеличение синтеза тестостерона. Другие пути включают в себя более опосредованное взаимодействие эпифизарной и половой систем, основанное на изменении уровней веществ, необходимых для синтеза тестостерона, таких как холестерин. Следовательно, депривация сна, то есть отсутствие сна, веду-

щее к торможению синтеза мелатонина, использование дополнительных источников света по ночам ведут к нарушению физиологического ритма выработки тестостерона. Кроме того, нарушения сна, являясь фактором стресса, стимулируют синтез кортизола, который является антагонистом тестостерона, что также приводит к уменьшению уровня тестостерона. Важно отметить и наличие противоположной связи – в ряде случаев тестостерон и другие половые гормоны могут изменить циркадные ритмы. Возможно, данное взаимодействие связано с наличием андрогеновых рецепторов в центральной нервной системе, однако данная гипотеза в настоящее время не до конца изучена.

Индивидуальная генетическая детерминированность циркадных ритмов, то есть хронотипы, также вносит вклад в особенности синтеза тестостерона у отдельных людей. Общепринято выделять «ранний», промежуточный и «поздний» варианты хронотипов, и в ряде исследований для вечернего варианта характерно отсутствие нарушений уровня тестостерона, несмотря на более позднее, чем рекомендованное, время засыпания.

За последние несколько лет были проведены несколько популяционных исследований, которые исследовали связь длительных нарушений циркадных ритмов с функциями репродуктивной системы на примере больших когорт пациентов мужского пола разных возрастов. Наиболее значимое негативное влияние оказывает работа в ночные часы, с которой сталкиваются многие работники служб экстренной помощи – врачи, пожарные и полицейские. Подтверждение в рамках данных исследований влияния нарушений циркадных ритмов на развитие эректильной дисфункции и бесплодия приводит к необходимости рассмотрения дополнительных рекомендаций для таких пациентов – изменение образа жизни, которое заключается не только в отказе от курения и иных вредных привычек, но и пересмотр распорядка дня с введением восьмичасового ночного сна.

Основной пласт существующих исследований по данной теме представляют собой исследования на животных моделях, что является основным ограничением для формирования полноценной теории о роли мелатонина в работе репродуктивной системы. Тем не менее, проведение исследований на животных моделях позволяет проводить разносторонние вмешательства и объективную оценку результатов, включая гистологическое и иммуногистохимическое исследование тканей яичек. Ограниченное количество исследований изучают роль мелатонина в метаболических путях тестостерона в человеческом организме с объективным измерением уровней мелатонина, тестостерона и генов, связанных с циркадными ритмами и стероидогенезом. Причиной ограничений для полно-

ценного исследования на людях является высокая инвазивность ряда методик, поэтому основная часть исследований с участием мужчин оценивают влияние циркадных ритмов с помощью анкетирования, применения опросников, при этом не все из них являются валидированными. Несмотря на это, результаты исследований на животных моделях, которые демонстрируют конкретные молекулярные и генетические механизмы взаимодействия мелатонина и половых гормонов, соотносятся с результатами когортных исследований, выявляющих только общие тенденции и корреляции между циркадными ритмами и уровнем тестостерона. Для более точного соотнесения результатов и формирования единой теоретической базы необходимо дальнейшее проведение исследований по данному направлению.

ВЫВОДЫ

1. Циркадные ритмы и репродуктивная система имеют множество взаимосвязей, которые обеспечи-

вают суточные и сезонные изменения в синтезе половых гормонов, в том числе тестостерона, влияя на сперматогенез, фертильность, метаболизм и поведенческие паттерны. Проведенный анализ литературы подтверждает важную роль мелатонина в контроле синтеза тестостерона, и данная связь обеспечивается как плейотропно, так и через изменения уровней других гормонов, ферментов и нейромедиаторов.

2. Нарушения и депривация сна, работа в ночные смены, изменения биологических ритмов, характерные для жизни в современном обществе, необходимо рассматривать как факторы риска бесплодия и эректильной дисфункции и учитывать при работе с пациентами.

3. Существующие исследования, позволяющие раскрыть конкретные механизмы взаимодействия эпифиза и мужской репродуктивной системы, проводятся в основном на животных моделях, и необходимо проведение дальнейших исследований с участием людей разных возрастных групп для подтверждения разработанных теорий. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* 2021;13(10):3480. <https://doi.org/10.3390/nu13103480>.
- Joseph TT, Schuch V, Hossack DJ, Chakraborty R, Johnson EL. Melatonin: the placental antioxidant and anti-inflammatory. *Front Immunol* 2024;15:1339304. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1339304>.
- Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology* 2020;8(6):1598-605. <https://doi.org/10.1111/andr.12867>.
- Rezanezhad B, Borgquist R, Willenheimer R, Elzanaty S. The Association between Serum Testosterone and Risk Factors for Atherosclerosis. *Curr Urol* 2019;13(2):101-6. <https://doi.org/10.1159/000499285>.
- Mohammadi-Shemirani P, Chong M, Pigeyre M, Morton RW, Gerstein HC, Paré G. Effects of lifelong testosterone exposure on health and disease using Mendelian randomization. *Elife* 2020;9:e58914. <https://doi.org/10.7554/eLife.58914>.
- Bandeira L, Silva BC, Bilezikian JP. Male osteoporosis. *Arch Endocrinol Metab* 2022;66(5):739-47. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000563>.
- Xu Q, Shen H, Zhu Y, Zhang J, Shen Z, Jiang J, Zhou J. Causal effects of genetically predicted testosterone on Alzheimer's disease: a two-sample mendelian randomization study. *Acta Neurol Belg* 2024;124(2):591-601. <https://doi.org/10.1007/s13760-023-02426-4>.
- Fantus RJ, Alter K, Chang C, Ambulker SS, Bennett NE, Helfand BT, et al. Characterizing the Epidemiology and Provider Landscape of Male Infertility Care in the United States. *Urology* 2021;153:169-174. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2021.04.008>.
- Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(4):4-12. [Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000-2018. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(4):4-12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12>.
- Huang B, Wang Z, Kong Y, Jin M, Ma L. Global, regional and national burden of male infertility in 204 countries and territories between 1990 and 2019: an analysis of global burden of disease study. *BMC Public Health* 2023;23(1):2195. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16793-3>.
- Jafari H, Mirzainajmabadi K, Roudsari RL, Rakhshkhorshid M. The factors affecting male infertility: A systematic review. *Int J Reprod Biomed* 2021;19(8):681-8. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i8.9615>.
- Lateef OM, Akintubusun MO. Sleep and Reproductive Health. *J Circadian Rhythms* 2020;18:1. <https://doi.org/10.5334/jcr.190>.
- Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 2015;61(2-3):77-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>.
- Targhazeh N, Reiter RJ, Rahimi M, Queje D, Yousefi T, Shahavi MH, Mir SM. Oncostatic activities of melatonin: Roles in cell cycle, apoptosis, and autophagy. *Biochimie* 2022;202:34-48. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.06.008>.
- Naamneh Elzenaty R, du Toit T, Flück CE. Basics of androgen synthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36(4):101665. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101665>.
- Chakraborty S, Pramanik J, Mahata B. Revisiting steroidogenesis and its role in immune regulation with the advanced tools and technologies. *Genes Immun* 2021;22(3):125-40. <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00139-3>.
- Chung HJ, Lee SJ, Jang A, Lee CE, Lee DW, Myung SC, Kim JW. Korean Ginseng Berry Extract Enhances the Male Steroidogenesis Enzymes In Vitro and In Vivo. *World J Mens Health* 2023;41(2):446-59. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220075>.
- Campbell AN, Choi WJ, Chi ES, Orun AR, Poland JC, Stivison EA, et al. Steroidogenic Factor-1 form and function: From phospholipids to physiology. *Adv Biol Regul* 2024;91:100991. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2023.100991>.
- Kim H, Kumar S, Lee K. FOXA3, a Negative Regulator of Nur77 Expression and Activity in Testicular Steroidogenesis. *Int J Endocrinol* 2021;2021:6619447. <https://doi.org/10.1155/2021/6619447>.
- Motomura N, Yamazaki Y, Gao X, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, et al. Visualization of calcium channel blockers in human adrenal tissues and their possible effects on steroidogenesis in the patients with primary aldosteronism (PA). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2022;218:106062. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2022.106062>.
- Liu PY. Light pollution: time to consider testicular effects. *Front Toxicol* 2024;6:1481385. <https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1481385>.
- Li T, Bai Y, Jiang Y, Jiang K, Tian Y, Wang Z, et al. Potential Effect of the Circadian Clock on Erectile Dysfunction. *Aging Dis* 2022;13(1):8-23. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0728>.
- Agrawal P, Singh SM, Able C, Kohn TP, Herati AS. Sleep disorders are associated with testosterone deficiency and erectile dysfunction-a U.S. claims database analysis. *Int J Impot Res* 2024;36(1):78-82. <https://doi.org/10.1038/s41443-022-00649-2>.
- Rodriguez KM, Kohn TP, Kohn JR, Sigalos JT, Kirby EW, Pickett SM, et al. Shift Work Sleep Disorder and Night Shift Work Significantly Impair Erectile Function. *J Sex Med* 2020;17(9):1687-93. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.06.009>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

25. Bracci M, Zingaretti L, Martelli M, Lazzarini R, Salvio G, Amati M, et al. Alterations in Pregnenolone and Testosterone Levels in Male Shift Workers. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(4):3195. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043195>.
26. H Hassan M, A El-Taieb M, N Fares N, M Fayed H, Toghan R, M Ibrahim H. Men with idiopathic oligoasthenozoospermia exhibit lower serum and seminal plasma melatonin levels: Comparative effect of night-light exposure with fertile males. *Exp Ther Med* 2020;20(1):235-42. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8678>.
27. Demirkol MK, Yıldırım A, Gıca Ş, Doğan NT, Resim S. Evaluation of the effect of shift working and sleep quality on semen parameters in men attending infertility clinic. *Andrologia* 2021;53(8):e14116. <https://doi.org/10.1111/and.14116>.
28. Balasubramanian A, Kohn TP, Santiago JE, Sigalos JT, Kirby EW, Hockenberry MS, et al. Increased Risk of Hypogonadal Symptoms in Shift Workers With Shift Work Sleep Disorder. *Urology* 2020;138:52-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.10.040>.
29. Harding BN, Castaño-Vinyals G, Palomar-Cros A, Papantoniou K, Espinosa A, Skene DJ, et al. Changes in melatonin and sex steroid hormone production among men as a result of rotating night shift work - the HORMONIT study. *Scand J Work Environ Health* 2022;48(1):41-51. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3991>.
30. Jankowski KS, Zajenkowski M, Górniak J. Chronotype in relation to free and total testosterone in men. *Chronobiol Int* 2024;41(6):924-8. <https://doi.org/10.1080/07420528.2024.2360719>.
31. Ichikawa T, Kobayashi T, Hachiya T, Ikehata Y, Isotani S, Ide H, Horie S. Association of genetically determined chronotype with circulating testosterone: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1264410. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1264410>.
32. Gıca S, Demirkol MK, Yıldırım A, Temiz Dogan N, Resim S. Evening type negatively affects semen quality by deteriorating sperm morphology: Results from an infertility clinic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;291:190-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.019>.
33. Shlykova N, Davidson E, Krakowsky Y, Bolanos J, Traish A, Morgentaler A. Absent Diurnal Variation in Serum Testosterone in Young Men with Testosterone Deficiency. *J Urol* 2020;203(4):817-23. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000630>.
34. Novaes LF, Flores JM, Benfante N, Schofield E, Katz DJ, Nelson CJ, Mullah JP. Analysis of diurnal variation in serum testosterone levels in men with symptoms of testosterone deficiency. *J Sex Med* 2024;21(5):408-13. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdae026>.
35. Lateef OM, Akintubosun MO. Sleep and Reproductive Health. *J Circadian Rhythms* 2020;18:1. <https://doi.org/10.5334/jcr.190>.
36. Pałka T, Pajor P, Tyka AK, Pilch W, Cebula A, Teległów A, et al. Time-of-Day Effects on Anaerobic Power and Concentration of Selected Hormones in Blind Men. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(17):9353. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179353>.
37. Morssinkhof MWL, Zwager A, van der Tuuk K, den Heijer M, van der Werf YD, Stenvers DJ, Broekman BFP. Chronotype changes after sex hormone use: A prospective cohort study in transgender users of gender-affirming hormones. *Chronobiol Int* 2024;41(5):658-68. <https://doi.org/10.1080/07420528.2024.2339989>.
38. Wang F, Xie N, Wu Y, Zhang Q, Zhu Y, Dai M, et al. Association between circadian rhythm disruption and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2021;115(3):771-81. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.1425>.
39. Zhou X, Huddleston H. Let there be light: does circadian rhythm disruption cause polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2021;115(3):607-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.050>.
40. Zafari Zangeneh F. Deregulated Brain's Central Clock Management on Sleep-Wake Behavior in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Melatonin & Sleep Pattern. *J Family Reprod Health* 2022;16(4):229-38. <https://doi.org/10.18502/jfrh.v16i4.11348>.
41. Johnson BS, Krishna MB, Padmanabhan RA, Pillai SM, Jayakrishnan K, Laloraya M. Derailed peripheral circadian genes in polycystic ovary syndrome patients alters peripheral conversion of androgens synthesis. *Hum Reprod* 2022;37(8):1835-55. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac139>.
42. Liu PY, Reddy RT. Sleep, testosterone and cortisol balance, and ageing men. *Rev Endocr Metab Disord* 2022;23(6):1323-39. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09755-4>.
43. Ezzati M, Velaei K, Khairjou R. Melatonin and its mechanism of action in the female reproductive system and related malignancies. *Mol Cell Biochem* 2021;476(8):3177-90. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04151-z>.
44. Cardenas-Padilla AJ, Jimenez-Trejo F, Carbon M, Chavez-Garcia A, Cruz-Cano NB, Martinez-Torres M, et al. Sperm melatonin receptors, seminal plasma melatonin and semen freezability in goats. *Theriogenology* 2024;225:98-106. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.05.034>.
45. Cox KH, Takahashi JS. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J Mol Endocrinol* 2019;63(4):R93-R102. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0153>.
46. Okuliarova M, Dzirbikova Z, Rumanova VS, Foppen E, Kalsbeek A, Zeman M. Disrupted circadian control of hormonal rhythms and anticipatory thirst by dim light at night. *Neuroendocrinology* 2022;112(11):1116-28. <https://doi.org/10.1159/000524235>.
47. Liu Q, Wang H, Wang H, Li N, He R, Liu Z. Per1/Per2 Disruption reduces testosterone synthesis and impairs fertility in elderly male mice. *Int J Mol Sci* 2022;23(13):7399. <https://doi.org/10.3390/ijms23137399>.
48. Xiao Y, Zhao L, Li W, Wang X, Ma T, Yang L, Gao L, et al. Circadian clock gene BMAL1 controls testosterone production by regulating steroidogenesis-related gene transcription in goat Leydig cells. *J Cell Physiol* 2021;236(9):6706-25. <https://doi.org/10.1002/jcp.30334>.
49. Huang G, Ma H, Gan X, Li S, Ma X, Chen S, et al. Circadian misalignment leads to changes in cortisol rhythms, blood biochemical variables and serum miRNA profiles. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;567:9-16. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.06.015>.
50. Brum MCB, Senger MB, Schnorr CC, Ehlert LR, Rodrigues TDC. Effect of night-shift work on cortisol circadian rhythm and melatonin levels. *Sleep Sci* 2022;15(2):143-8. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20220034>.
51. Sciarra F, Franceschini E, Campolo F, Gianfrilli D, Pallotti F, Paoli D, et al. Disruption of Circadian Rhythms: A Crucial Factor in the Etiology of Infertility. *Int J Mol Sci* 2020;21(11):3943. <https://doi.org/10.3390/ijms21113943>.
52. Yang L, Ma T, Zhao L, Jiang H, Zhang J, Liu D, et al. Circadian regulation of apolipoprotein gene expression affects testosterone production in mouse testis. *Theriogenology* 2021;174:9-19. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.06.023>.
53. Yang M, Guan S, Tao J, Zhu K, Lv D, Wang J, et al. Melatonin promotes male reproductive performance and increases testosterone synthesis in mammalian Leydig cells. *Biol Reprod* 2021;104(6):1322-36. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaob046>.
54. Budiyo A, Hartanto S, Widayanti R, Kurnianto H, Wardi W, Haryanto B, et al. Impact of melatonin administration on sperm quality, steroid hormone levels, and testicular blood flow parameters in small ruminants: A meta-analysis. *Vet World* 2024;17(4):911-21. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.911-921>.
55. Qi Q, Feng L, Liu J, Xu D, Wang G, Pan X. Melatonin Alleviates BPA-Induced Testicular Apoptosis and Endoplasmic Reticulum Stress. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2024;29(3):95. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2903095>.
56. Coelho LA, Andrade-Silva J, Motta-Teixeira LC, Amaral FG, Reiter RJ, Cipolla-Neto J. The Absence of Pineal Melatonin Abolishes the Daily Rhythm of Tph1 (Tryptophan Hydroxylase 1), Asmt (Acetylserotonin O-Methyltransferase), and Aanat (Aralkylamine N-Acetyltransferase) mRNA Expressions in Rat Testes. *Mol Neurobiol* 2019;56(11):7800-9. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1626-y>.
57. Ogo FM, Siervo GEML, de Moraes AMP, Machado KGB, Scarton SRDS, Guimarães ATB, et al. Extended light period in the maternal circadian cycle impairs the reproductive system of the rat male offspring. *J Dev Orig Health Dis* 2021;12(4):595-602. <https://doi.org/10.1017/S2040174420000975>.
58. Кондакова Л.И., Калашникова С.А., Полякова Л.В., Букатин М.В. Морфофункциональные изменения семенников крыс при преждевременном старении, вызванном темновой депривацией. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2022;19(4):123-7. [Kondakova L.I., Kalashnikova S.A., Polyakova L.V., Bukatin M.V. Morphofunctional changes in rat testes during premature aging caused by dark deprivation. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Volgograd State Medical University* 2022;19(4):123-7. (In Russian)]. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-4-123-127>.
59. Özgür ME, Ulu A, Noma SAA, Özcan İ, Balcioglu S, Ateş B, Köytepe S. Melatonin protects sperm cells of Capoeta trutta from toxicity of titanium dioxide nanoparticles. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020;27(15):17843-53. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08273-7>.
60. Samir H, Mandour AS, Radwan F, Ahmed AE, Momenah MA, Aldawood NA, et al. Effect of acute melatonin injection on metabolomic and testicular artery hemodynamic changes and circulating hormones in shiba goats under sub-tropical environmental conditions. *Animals (Basel)* 2023;13(11):1794. <https://doi.org/10.3390/ani13111794>.
61. Jha NA, Taufique SKT, Kumar V. Constant light and pinealectomy disrupt daily rhythm in song production and negatively impact reproductive performance in zebra finches. *Photochem Photobiol Sci* 2024;23(4):731-46. <https://doi.org/10.1007/s43630-024-00548-z>.
62. Bielska A, Skwarska A, Kretowski A, Niemira M. The Role of Androgen Receptor and microRNA Interactions in Androgen-Dependent Diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1553. <https://doi.org/10.3390/ijms23031553>.
63. Zhang Y, Chen M, Chen H, Mi S, Wang C, Zuo H, et al. Testosterone reduces hip-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- postnatal synaptic damage in an androgen receptor-independent manner. *J Endocrinol* 2023;260(2):e230114. <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0114>.
64. Ubba V, Joseph S, Awe O, Jones D, Dsilva MK, Feng M, et al. Reproductive Profile of Neuronal Androgen Receptor Knockout Female Mice With a Low Dose of DHT. *Endocrinology* 2024;165(3):bqad199. <https://doi.org/10.1210/endo/bqad199>.
65. Low KL, Tomm RJ, Ma C, Tobiansky DJ, Floresco SB, Soma KK. Effects of aging on testosterone and androgen receptors in the mesocorticolimbic system of male rats. *Horm Behav* 2020;120:104689. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104689>.
66. Tang S, Xiao Z, Lin F, Liang X, Ma X, Wu J, et al. Joint effect of testosterone and neurofilament light chain on cognitive decline in men: The Shanghai Aging Study. *Alzheimers Dement* 2024;20(8):5290-8. <https://doi.org/10.1002/alz.13889>.
67. Simões-Henriques CF, Rodrigues-Neves AC, Sousa FJ, Gaspar R, Almeida I, Baptista FI, et al. Neonatal testosterone voids sexually differentiated microglia morphology and behavior. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1102068. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1102068>.
68. Esperante IJ, Meyer M, Banzan C, Kruse MS, Lima A, Roig P, et al. Testosterone Reduces Myelin Abnormalities in the Wobbler Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biomolecules* 2024;14(4):428. <https://doi.org/10.3390/biom14040428>.
69. Indirli R, Lanzi V, Arosio M, Mantovani G, Ferrante E. The association of hypogonadism with depression and its treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1198437. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1198437>.
70. Hauger RL, Saelzler UG, Pagadala MS, Panizzon MS. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing Men. *Rev Endocr Metab Disord* 2022;23(6):1259-73. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09767-0>.
71. Fester L, Rune GM. Sex neurosteroids: Hormones made by the brain for the brain. *Neurosci Lett* 2021;753:135849. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135849>.
72. Bakalar D, O'Reilly JJ, Laccaille H, Salzbank J, Ellegood J, Lerch JP, et al. Lack of placental neurosteroid alters cortical development and female somatosensory function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:972033. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.972033>.
73. Garcia-Segura LM, Méndez P, Arevalo MA, Azcoitia I. Neuroestradiol and neuronal development: Not an exclusive male tale anymore. *Front Neuroendocrinol* 2023;71:101102. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101102>.
74. Shaw JC, Dyson RM, Palliser HK, Sixtus RP, Barnes H, Pavy CL, et al. Examining neurosteroid-analogue therapy in the preterm neonate for promoting hippocampal neurodevelopment. *Front Physiol* 2022;13:871265. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.871265>.
75. Peltier MR, Verplaetse TL, Mineur YS, Gueorgieva R, Petrakis I, Cosgrove KP, et al. Sex differences in progesterone- and androgen-derived neurosteroids in vulnerability to alcohol and stress-related disorders. *Neuropharmacology* 2021;187:108499. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108499>.
76. Tozzi A, Bellingacci L, Pettorossi VE. Rapid estrogenic and androgenic neurosteroids effects in the induction of long-term synaptic changes: implication for early memory formation. *Front Neurosci* 2020;14:572511. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.572511>.
77. Crombie GK, Palliser HK, Shaw JC, Hodgson DM, Walker DW, Hirst JJ. Neurosteroid-based intervention using Ganaxolone and Emapunil for improving stress-induced myelination deficits and neurobehavioural disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2021;133:105423. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105423>.
78. Munley KM, Trinidad JC, Deyoe JE, Adaniya CH, Nowakowski AM, Ren CC, et al. Melatonin-dependent changes in neurosteroids are associated with increased aggression in a seasonally breeding rodent. *J Neuroendocrinol* 2021;33(3):e12940. <https://doi.org/10.1111/jne.12940>.
79. Munley KM, Sinkiewicz DM, Szwed SM, Demas GE. Sex and seasonal differences in neural steroid sensitivity predict territorial aggression in Siberian hamsters. *Horm Behav* 2023;154:105390. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2023.105390>.

Сведения об авторах:

Алексеева М.В. – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 925525

Быкова О.В. – д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом, невролог, ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 711655, <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Шадеркина А.И. – младший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 1064989, <https://orcid.org/0000-0003-0639-3274>

Борисенко Ю.В. – ассистент кафедры терапии Кубанского государственного медицинского университета; Краснодар, Россия; RINиЦ Author ID 1258481

Грицкевич Е.Ю. – к.м.н., ФГБУ «Санаторий работников органов прокуратуры Российской Федерации «Истра»; Московская область, дер. Аносино, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>

Красняк С.С. – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 641107, <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Вклад авторов:

Алексеева М.В. – определение научного интереса, дизайн обзора, 15%
 Быкова О.В. – обзор литературы, 15%
 Шадеркина А.И. – обзор литературы, написание текста, 30%
 Борисенко Ю.В. – обзор литературы, дизайн обзора, 15%
 Грицкевич Е.Ю. – обзор литературы, написание текста, 15%
 Красняк С.С. – дизайн обзора, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 21.09.24

Результаты рецензирования: 30.10.24

Исправления получены: 5.11.24

Принята к публикации: 10.11.24

Information about authors:

Alekseeva M.V. – PhD, Deputy Director for Organizational and Methodological Work of Scientific and Practical Centre of Pediatric Psychoneurology of Moscow, Healthcare Department, Moscow, Russia; RSCI Author ID 925525

Bykova O.V. – Dr. Sci., Head of the Research Department, neurologist, Scientific and Practical Centre of Pediatric Psychoneurology of Moscow, Healthcare Department, Moscow, Russia; RSCI Author ID 711655, <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Shaderkina A.I. – junior scientific researcher, Scientific and Practical Centre of Pediatric Psychoneurology of Moscow, Healthcare Department, Moscow, Russia; RSCI Author ID 1064989, <https://orcid.org/0000-0003-0639-3274>

Borisenko Yu.V. – Assistant of the Therapy Department of the Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia; RSCI Author ID 1258481

Gritskevich E.Yu. – PhD, Federal State Budgetary Institution «Sanatorium for Employees of the Prosecutor's Office of the Russian Federation «Istra», Moscow Region, Anosino village, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>

Krasnyak S.S. – PhD, Leading Researcher of the Andrology and Human Reproduction Department, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 641107, <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Authors' contributions:

Alekseeva M.V. – definition of scientific interest, review design, 15%
 Bykova O.V. – literature review, 15%
 Shaderkina A.I. – literature review, writing the text, 30%
 Borisenko Yu.V. – literature review, review design, 15%
 Gritskevich E.Yu. – literature review, writing the text, 15%
 Krasnyak S.S. – review design, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 21.09.24

Peer review: 30.10.24

Corrections received: 5.11.24

Accepted for publication: 10.11.24