

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В ГИНЕКОЛОГИИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.96-101>

Н.В. ЯРОЦКАЯ

младший научный сотрудник
отделения эндокринной
гинекологии ГУ «Институт
педиатрии, акушерства и
гинекологии НАМН Украины»
ORCID: 0000-0002-0134-920X

Е.В. ЗАНЬКО

аспирант отделения эндокринной
гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН
Украины»
ORCID: 0000-0002-1393-4115

Контакты:

Яроцкая Наталья Викторовна
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,
отделение эндокринной
гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная структура населения за последние десятилетия существенно изменилась – увеличилась продолжительность жизни в целом, и одновременно выросло количество женщин, находящихся в перименопаузальном периоде. Менопаузальный переход, знаменующий окончание репродуктивной жизни женщины, и следующий за ним период постменопаузы по мере роста средней продолжительности жизни захватывают все большую и большую ее часть. Процессы старения репродуктивной системы инициируются в женском организме уже после 37 лет и представляют собой прогрессирующее необратимое угнетение ее биологических функций, сопровождающееся снижением фертильности. Таким образом, для современного врача-гинеколога проблема старения человека приобретает особую актуальность – **на первый план выходят задачи сохранения репродуктивного потенциала женщины и облегчения симптомов перименопаузы.**

В общем контексте старения организма инволюционные процессы в репродуктивной системе нередко служат пусковым фактором развития многочисленных проблем со здоровьем, обусловленных несовершенной адаптацией женского организма к физиологическому «выключению» функции яичников. Внешним проявлением такого дезадаптивного ответа становятся вазомоторные (приливы жара, ночная потливость) и психосоматические (раздражительность, вялость, утомляемость, депрессия, головные боли, нарушение памяти, расстройства сна, суставные боли, сердцебиение, истерические припадки, снижение либидо и др.) симптомы, снижающие качество жизни и вынуждающие обращаться за медицинской помощью [1–3].

Развитие вазомоторной и психосоматической симптоматики опережает возникновение обменных и урогенитальных менопаузальных нарушений [4]. Это отмечают 35–80% женщин, находящихся на стадиях менопаузального перехода и постменопаузы, а от 50 до 70% пациенток обращаются за медицинской помощью по поводу климактерических нарушений. Долгое время бытовала точка зрения, что приливы длятся в течение 0,5–2 лет [5]. Однако Мельбурнское исследование здоровья женщин определило большую, до

5 лет, продолжительность приливов [6], а в мета-анализе, включившем 10 исследований приливов жара, медиана продолжительности равнялась 4 годам [7]. В том же мета-анализе было установлено, что у 10% пациенток приливы сохраняются по истечении 12 лет после менопаузы. Наконец, завершившееся в 2011 г. 13-летнее проспективное когортное исследование [8] уточнило медиану продолжительности умеренно тяжелых и тяжелых приливов, которая составила 10,2 года, причем при включении в анализ лиц, испытывающих легкие приливы, она возросла до 11,6 года.

СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ

Клинические проявления климактерического синдрома весьма разнообразны и полисимптомны и могут варьировать от наличия нескольких симптомов до развития всего симптомокомплекса. Поэтому сохранение активности и лечение климактерического синдрома чрезвычайно актуальны. Современная стратегия ведения женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы предусматривает коррекцию вазомоторных и психосоматических расстройств преимущественно с помощью восполнения дефицита эстрогенов [9, 10]. При этом **основным методом коррекции и профилактики климактерических расстройств на сегодняшний день остается заместительная гормональная терапия (ЗГТ), однако ее применение нередко связано с развитием различных осложнений и наличием противопоказаний у некоторых женщин** [11, 12]. Публикации результатов исследований Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), Women's Health Initiative (WHI), Million Women Study (MWS) в средствах массовой информации стали причиной массового отказа от ЗГТ женщин по всему миру, что еще больше актуализировало интерес к альтернативным способам облегчения приливов жара [13, 14]. Фитоэстрогены, психотропные препараты, средства, действующие на вегетативную нервную систему, мультивитаминные комплексы, растительные экстракты с большим или меньшим успехом используются в клинической практике. Некоторые из них, например, антидепрессанты (преимущественно, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и противосудорожные средства (габапентин) не уступают по эффективности эстрогенам [15].

В этом ряду особый интерес представляют препараты мелатонина – аналоги одного из главных эндогенных адаптогенов, потенциально способного смягчить болезненную потерю эстрогенов структурами головного мозга. Мелатонин вызывает особый интерес у врачей и ученых, работающих в сфере репродукции и женского здоровья.

ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА

Молекула мелатонина (п-ацетил-5-гидрокситриптамин) вырабатывается эпифизом и имеет ярко выраженный суточный ритм. В отличие от других гормонов, уровень которых регулируется в основном петлями обратной связи, секреция мелатонина связана с интенсивностью освещения. Управляющий сигнал передается от сетчатки по ретино-гипоталамическому тракту и далее в эпифиз. Яркий свет, особенно голубого спектра, подавляет секрецию мелатонина. Концентрация гормона постепенно нарастает вечером, достигает своего пика после 02:00 и снижается утром, в то время, когда нарастают уровни кортизола, аденокортикотропного гормона и других гормонов бодрствования [16].

В последние годы представления о мелатонине активно пересматривают. Кроме хронобиологического действия, его молекула также обладает высоким антиоксидантным потенциалом. Доказано, что мелатонин активно участвует в защите генетического материала в фолликулах от окислительного стресса, сопряженного с овуляцией [17]. Также есть данные о влиянии мелатонина на взаимодействие гормонов с рецепторами эстрогенов [18]. Наконец, гипоталамический центр регуляции женской репродуктивной системы также находится под воздействием мелатонина [19]. С возрастом уровень мелатонина постепенно снижается, при этом наиболее острое падение происходит в перименопаузе.

Поскольку синтез и секреция мелатонина модулируются эстрогенами и прогестероном, E.Toffel и соавторы [20] предположили, что снижение уровня мелатонина может быть связано с климактерическими симптомами. Способы взаимодействия половых гормонов и мелатонина различны не только в разные фазы менструального цикла, но и в разные периоды жизни женщины. Например, в возрасте 11–14 лет мелатонин регулирует процессы пубертата. У женщин в постменопаузе уровень мелатонина ниже, чем в перименопаузе. Кроме того, назначение ЗГТ дополнительно снижает уровень мелатонина, усугубляя расстройство сна, типичные для этого возраста [20].

Вместе тем многие исследователи отмечают большое значение мелатонина в старении организма [21, 22]. Продлить процесс физической и умственной активности и замедлить процесс старения можно введением мелатонина извне. Он является мощным антиоксидантом, превосходящим по своей активности глутатион, витамины E, C и кардиопротекторы. Мелатонин способен нормализовать процесс окисления липидов, уменьшая таким образом риск развития атеросклероза, участвует в гормональной регуляции артериального давления, снижая выброс адренкортикотропного гормона, продукцию норадреналина, вазопрессина, ренина [23, 24].

Десинхронизация циркадной периодичности шишковидной железы, которая выражается в прогрессивном

снижении ночных пиков мелатонина, может быть связана с началом и развитием менопаузы. Возрастное снижение мелатонина сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой циклическостью и прогрессивном угасании фертильной функции женщины [25, 26]. Установлено, что мелатонин оказывает подавляющее действие непосредственно на гипофиз, уменьшая высвобождение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [27, 28].

В ряде исследований показано, что с возрастом в эпифизе развиваются морфологически выраженные изменения, свидетельствующие о снижении его функциональной активности [29], вследствие чего происходит снижение уровня мелатонина в эпифизе, крови и моче. Следовательно, сам факт нарушения ритма продукции мелатонина может стать причиной различных заболеваний. С биоритмологической позиции климактерический синдром является клинической реализацией дезадаптации организма женщины в условиях, требующих повышенной активности его адаптивной системы.

Если десять лет назад мелатонин считался малозначимым нейрогоном, то сегодня, по мнению врачей, это один из основных адаптогенов и регуляторов. Мелатонин работает на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Его эффекты многообразны, но в целом их можно квалифицировать как синхронизирующие и адаптирующие.

Репродуктивная система женщины, хотя и обладает собственными ритмами, зависит от ритмов нейроэндокринной системы, которые совпадают с ритмами окружающей среды. Мелатонин как центрального, так и периферического происхождения обеспечивает связь и синхронность этих ритмов. При неравномерном рабочем графике и переизбытке света даже в ночное время возникает дефицит мелатонина. Десинхроноз (изменение физиологических и психических функций организма в результате нарушения суточных ритмов его функциональных систем) приводит к напряжению и срыву адаптации. Проявления последнего многообразны и часто зависят от генетической предрасположенности.

Чтобы проанализировать все известные последствия нарушения ритма продукции мелатонина, потребуется изучить целую серию публикаций. Остановимся на четырех вопросах: связи мелатонина и предменструального дисфорического расстройства, возможностей мелатонина в лечении эндометриоза, роли мелатонина в процессе созревания фолликула и месте мелатонина в терапии климактерических расстройств.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

В работе Г.Х. Гариповой показана эффективность терапии гиперпластических процессов эндометрия прогестагенами в сочетании с препаратом мелатонина. У женщин, получавших ЗГТ одновременно с мелатонином в дозе 3 мг за 30 минут до сна в течение трех месяцев, повысился уровень мелатонина, нормализовались показатели эстрадиола, пролактина и прогестерона, стабилизировались колебания тестостерона. Значимые результаты были получены в 86,7% случаев. Таким образом, комбинация мелатонина и традиционной терапии позволяет улучшить результаты ле-

чения у больных гиперплазией эндометрия без атипии [30].

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнили эффективность мелатонина с приемом плацебо в терапии тазовой боли, связанной с эндометриозом. В исследовании участвовали женщины с хронической тазовой болью, длящейся по меньшей мере шесть месяцев и требующей регулярного приема анальгетиков. У всех пациенток, по данным лапароскопии, был диагностирован эндометриоз 1–4 степени. 40 участниц исследования были рандомизированы на две равные группы. Пациентки первой группы в течение восьми недель получали 10 мг мелатонина, пациентки второй – плацебо.

Исследователи оценили качество сна и динамику болевых ощущений (по визуальной аналоговой шкале и количеству используемых анальгетиков). В группе мелатонина по сравнению с группой плацебо интенсивность болей снизилась на 39,3%. При этом в группе плацебо вероятность использования анальгетиков была на 80% выше. Кроме того, в группе мелатонина изменился уровень нейротрофического мозгового фактора. Это позволяет предположить, что мелатонин воздействует на молекулы, участвующие в формировании болевых ощущений. Наконец, в группе мелатонина в среднем на 42% улучшилось самочувствие пациенток после утреннего пробуждения.

Полученные данные согласуются с результатами исследований у животных, показавшими, что мелатонин способствует регрессу и атрофии патологической ткани при эндометриозе. Его прием в дозе 10 мг в день позволяет добиться значимого ослабления тазовой боли, а также существенно сократить прием анальгетиков. Тазовая боль часто становится причиной нарушений сна. Однако на практике разделить первичные и вторичные нарушения сложно, важнее обеспечить адекватную терапию, включающую прием мелатонина. Благодаря комплексу положительных эффектов он может быть особенно полезен при высокой интенсивности болевых ощущений [31].

МЕЛАТОНИН И ОВУЛЯЦИЯ

Долгое время считалось, что мелатонин вырабатывается только в эпифизе. В последние годы ученые опровергли это мнение. Концентрация мелатонина в разных частях клеток различна. Более того, 24-часовой ритм мелатонина в тканях отличается от эпифизарного ритма. Исследователи доказали, что мелатонин синтезируется сетчаткой, дыхательным эпителием, кожей, кишечником, печенью, почками, щитовидной железой, тимусом, селезенкой, клетками иммунной системы и эндотелием. Почти во всех этих тканях обнаружены ферменты, отвечающие за его синтез [32]. Вероятнее всего, он синтезируется в митохондриях, но не как системный регулятор, а как локальный антиоксидант.

Особое место занимает мелатонин в различных тканях репродуктивной системы, играя важную роль в созревании фолликула и овуляции. Концентрация мелатонина в фолликуле кратно превышает концентрацию в крови. Фолликул либо накапливает мелатонин вопреки градиенту концентрации, либо сам синтезирует его. Как известно, периферические ткани препятствуют выходу мелатонина в системный кровоток, то есть синтезируют его для собственных нужд.

Такая высокая концентрация гормона обусловлена следующими процессами. Показано, что мелатонин модулирует синтез прогестерона после овуляции. Однако важнее другое: овуляция – это химический, а не механический процесс. Разрыв стенки фолликула представляет собой локальную воспалительную реакцию. Для ее осуществления требуется высокий уровень простагландинов и цитокинов, активная работа протеолитических ферментов. Все это закономерно сопровождается усилением клеточного дыхания и повышением концентрации свободных радикалов за счет работы макрофагов и нейтрофилов. Благодаря совокупности данных реакций ооцит получает возможность выйти из фолликула [33]. Но чтобы сохранить генетический материал ооцита и защитить его от свободных радикалов в условиях реализации воспалительной реакции, необходимы слаженная работа антиоксидантной системы и наличие мелатонина.

Большинство исследований, в ходе которых мелатонин продемонстрировал положительное влияние на процесс созревания фолликула, проведены у животных или *in vitro*. Доказательная база эффективности мелатонина в терапии женского бесплодия только формируется. В 2014 г. в *British Medical Journal* был опубликован протокол двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 160 женщин с бесплодием, получающих от 4 до 16 мг мелатонина в день. Исследователи оценивают вероятность наступления беременности, качество и количество ооцитов, уровень мелатонина в крови, а также активность окислительного стресса [34]. На сегодняшний день исследование еще не завершено, но, по мнению большинства авторов, в том числе крупных специалистов в области вспомогательных репродуктивных технологий, мелатонин может занять важное место в терапии бесплодия [35].

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА И ДИСФОРИИ

Первое описание предменструального синдрома (ПМС) появилось в 1847 г.: «Менструации у чувствительных женщин почти всегда сопровождаются душевным беспокойством, раздражительностью и унынием». В 1931 г. был предложен термин «предменструальное напряжение», а в 1953 г. – «предменструальный синдром» [36]. Известно, что степень тяжести этого состояния может быть разной – от умеренной до весьма выраженной, и зависит от субъективных ощущений, зачастую характерных для аффективных расстройств. Множество описаний субъективных ощущений женщин способствовали появлению самостоятельного термина – «предменструальное дисфорическое расстройство» (ПДР). Впервые это понятие появилось в приложении к «Диагностическому и статистическому руководству психических расстройств» (DSM-III, Diagnostic and Statistical Mental Disorders) [37]. В 2013 г. вышло пятое переиздание этого руководства и определение «предменструальное дисфорическое расстройство» было включено в основной раздел. Это заболевание также входит в Международную классификацию болезней (МКБ) 10-го пересмотра и проект МКБ 11-го пересмотра.

ПДР, симптомы которого считаются более тяжелыми, чем при ПМС, встречается примерно у 3–8% женщин. Пациентки жалуются на подавленное настроение, напряжение, раздражительность. Эти симптомы мешают работе и

личным отношениям. У 70% женщин с ПДР встречаются нарушения сна. Обычно это либо снижение качества сна из-за ночных пробуждений, либо избыточная сонливость в соответствующую фазу цикла.

Патогенез ПДР до конца не изучен. Считается, что существенную роль в его развитии играет дефицит серотонина. Однако тесная взаимосвязь симптоматики заболевания с нарушениями сна позволила выделить и другие возможные механизмы. В одном из исследований пациентки основной (женщины с ПДР) и контрольной групп в рамках одного менструального цикла прошли полное обследование дважды – в предовуляторную фолликулиновую фазу и постовуляторную лютеиновую фазу. Оказалось, что у женщин с ПДР уровень мелатонина в ночные часы существенно ниже. Кроме того, в период возникновения симптомов расстройства уровень мелатонина снижался еще больше. Исследователи также отметили нарушение нормальной организации суточного ритма секреции мелатонина [38].

Нарушения сна являются одним из показаний к назначению мелатонина. Если эти нарушения связаны с менструальным циклом, то мелатонин также может способствовать облегчению других симптомов во время ПМС или ПДР. Применение мелатонина в этих случаях обосновано как с этиотропной, так и патогенетической точки зрения.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СНА В ПЕРИМENOПАУЗЕ

Е.А. Гафарова и соавторы изучали зависимость между тяжестью климактерического синдрома у женщин и уровнем секреции эндогенного мелатонина. Было показано, что уровень мелатонина сульфата в суточной моче у больных с тяжелым климактерическим синдромом составил $35,09 \pm 3,5$ нг/мл (в 2,27 раза ниже, чем у здоровых лиц), у женщин со среднетяжелым синдромом – $44,01 \pm 7,92$ нг/мл (в 1,82 раза ниже контрольных цифр). При легком течении климакса значения мелатонина составили $45,91 \pm 12,42$ нг/мл (в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе) [39].

Изучение роли мелатонина в расстройствах сна, в частности при инсомниях в менопаузе, осложняется из-за необходимости оценивать его суточный ритм. В последние годы эту проблему во многом удалось решить за счет возможности изменения уровня мелатонина в слюне. Так, в одном из исследований слюнную жидкость для анализа собирали четыре раза в сутки (6.00–7.00, 12.00–13.00, 18.00–19.00, 23.00–24.00), выявив взаимосвязь между сниженным уровнем мелатонина и нарушениями сна у женщин в перименопаузальном периоде [40].

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Синтетический аналог мелатонина представлен в Украине препаратом Вита-Мелатонин (ПАО «Киевский витаминный завод»). Основной эффект Вита-Мелатонина заключается в торможении секреции гонадотропинов. В меньшей степени препарат тормозит секрецию других гормонов аденогипофиза – кортикотропина, тиреотропина, соматотропина. Кроме того, в среднем мозгу и гипоталамусе повышается содержание ГАМК и серотонина. Перечисленные выше процессы способствуют нормализации циркадных ритмов, смене сна и бодрствования, ритмич-

ности гонадотропных эффектов и половой функции, повышают умственную и физическую работоспособность, уменьшают выраженность стрессовых реакций [41].

Препарат обладает антиоксидантными свойствами, что обуславливает его мембраностабилизирующее действие. Нормализует проницаемость сосудистой стенки и повышает ее резистентность к повреждающим факторам, улучшает микроциркуляцию. При этом препарат улучшает только нарушенное функциональное состояние эндотелия, не влияя на его нормальную функцию. Мелатонин понижает систолическое артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений у пациентов пожилого возраста в состоянии покоя, снижает повышенное АД при психоэмоциональной нагрузке. Препарат нормализует автономную нервную регуляцию сердечно-сосудистой системы преимущественно в ночной период, что содействует улучшению нарушенного суточного профиля АД. Вита-Мелатонин, стимулируя реакции клеточного иммунитета, оказывает иммуномодулирующее действие на организм [41].

Мелатонин – универсальный природный адаптоген со снотворным эффектом, рекомендованный Национальным консенсусом по ведению пациенток в климактерии как препарат дополнительной негормональной терапии [42]. В терапии климактерического синдрома может быть использован в дозе 1,5 мг за 30 минут до сна в течение трех месяцев. Его можно рекомендовать в качестве монотерапии при легком течении климакса и преобладании расстройств сна. Если симптомы более выражены, мелатонин целесообразно комбинировать с ЗГТ.

В гинекологической практике мелатонин считается поддерживающим, адаптирующим препаратом, который позволяет в большей мере задействовать собственные резервы компенсации и ускорить улучшение самочувствия. Мелатонин обладает слабым контрацептивным эффектом, который не является «обязательным». Возможно, само представление о его существовании ошибочно, но на сегодняшний день мелатонин следует отменять в предполагаемых фертильных циклах. Во время беременности и грудного вскармливания препарат также не применяют. Женщинам, страдающим депрессией или эпилепсией, мелатонин следует применять с осторожностью. Согласно инструкции, мелатонин противопоказан при хронической почечной недостаточности, аллергических заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях, лимфогранулематозе, лейкозе, лимфоме, миеломе, эпилепсии, сахарном диабете.

Мелатонин вызывает сонливость и снижает способность к концентрации. Это воздействие длится от двух до шести часов после приема препарата, поэтому его целесообразно принимать в вечернее время. Назначая пациентке мелатонин, врач должен предупредить ее об этих эффектах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно считалось, что мелатонин предназначен для лечения расстройств сна. Однако нарушения сна у женщин зачастую являются только одним из признаков общей дезадаптации, неспособности в силу истощения внутренних ресурсов решать биологические и социальные проблемы.

Вита-Мелатонин производства ПАО «Киевский витаминный завод» позволяет выполнить задачу увеличения

эффективности терапии различных гинекологических заболеваний, что, среди прочего, отражено в Национальном консенсусе по ведению пациенток в климактерии. Не являясь избирательно тропным к репродуктивной системе, мелатонин способствует адаптации,

улучшению общего состояния и самочувствия женщины в климактерическом периоде.

Обзор написан по материалам, предоставленным ПАО «Киевский витаминный завод»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Вып. 2. / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008.
- Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology. Issue 2. / Ed. by V.I. Kulakov. Moscow. GEOTAR-Media (2008).
- Genazzani, A.R., Gambacciani, M., Simoncini, T. "Menopause and aging, quality of life and sexuality." *Climacteric* 10.2 (2007): 88–96.
- Nelson, H.D., Haney, E., Humphrey, L., et al. "Management of menopause-related symptoms." *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 120 (2005): 1–6.
- Сметник, В.П., Ильина, Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе / В.П. Сметник, Л.М. Ильина // *Климактерий*. – 2009. – № 1. – С. 8–13.
- Smetnik, V.P., Illina, L.M. "The role of sex hormones in the development of metabolic disorders in women in peri- and early postmenopausal women." *Climaktery* 1 (2009): 8–13.
- North American Menopause Society. "Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society." *Menopause* 11 (2004): 11–33.
- Col, N.F., Guthrie, J.R., Politi, M., Dennerstein, L. "Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study." *Menopause* 16 (2009): 453–7.
- Politi, M.C., Schleinitz, M.D., Col, N.F. "Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis." *J Gen Intern Med* 23 (2008): 1507–13.
- Freeman, E.W., Sammel, M.D., Lin, H., et al. "Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors." *Obstet Gynecol* 11.5 (2011): 1095–104.
- Hodis, H.N., Mack, W.J. "Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective." *Menopause* 14.5 (2007): 944–57.
- Sturdee, D.W., et al. "Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health." *Climacteric* 14 (2011): 302–20.
- Gompel, A., Rozenberg, S., Barlow, D.H. "The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy." *Maturitas* 61 (2008): 227–32.
- Hill, D.A., Hill, S.R. "Counseling patients about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms." *Am Fam Physician* 82 (2010): 801–7.
- Tsai, S.A., Stefanick, M.L., Stafford, R.S. "Trends in menopausal hormone therapy use of US office-based physicians, 2000–2009." *Menopause* 18 (2011): 385–92.
- Kronenberg, F., Cushman, L.F., Wade, C.M., et al. "Race/ethnicity and women's use of complementary and alternative medicine in the United States: results of national survey." *Am J Public Health* 96 (2006): 1236–42.
- Reddy, S.Y., Warner, H., Gutusso, T., et al. "Gabapentin, estrogen and placebo for treating hot flashes." *Obstet Gynecol* 108 (2006): 41–8.
- Fonken, L.K., Randy, J.N. "The effects of light at night on circadian clocks and metabolism." *Endocr Rev* 35.4 (2014): 648–70.
- Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., et al. "Melatonin and female reproduction." *J Obstet Gynaecol Res* 40 (2014): 1–11.
- Hill, S., Belancio, V., Dauchy, R., et al. "Melatonin: an Inhibitor of Breast Cancer." *Endocr Relat Cancer* 22 (2015): 183–204.
- Tsutsui, K., Ubuka, T., Bentley, G., et al. "Review: regulatory mechanisms of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) synthesis and release in photoperiodic animals." *Front Neurosci* 7 (2013): 60.
- Toffol, E., Kallenen, N., Haukka, J., et al. "Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life." *Menopause* 21.5 (2014): 493–500.
- Анисимов, В.Н. Роль эпифиза (шишковидной железы) в механизмах старения / В.Н. Анисимов // *Успехи геронтологии*. – 1998. – Т. 2. – С. 74–81.
- Anisimov, V.N. "The role of the epiphysis (pineal gland) in the mechanisms of aging." *Successes of gerontology* 2 (1998): 74–81.
- Grad, B.R., Rozenwaig, R. "The role of melatonin and serotonin in aging." *Psychoneuroendocrinology* 18.4 (1993): 283–95.
- Слепушкин, В.Д., Пашинский, В.Г. Эпифиз и адаптация организма. – Томск: Издательство Томского ун-та. – 1982. – 210 с.
- Slepushkin, V.D., Pashinsky, V.G. Epiphysis and adaptation of the organism. Tomsk. Tomsk University Publishing House (1982): 210 p.
- Долгов, Г.В., Цвелев, Ю.В., Малинин, В.В. Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии. СПб.: ООО «Издательство Фолиант». – 2004. – 144 с.
- Dolgov, G.V., Tsvlev, Y.V., Malinin, V.V. Bioregulatory therapy in obstetrics and gynecology. St.-Petersburg. "Publishing House Foliant" Ltd (2004): 144 p.
- Oosthuizen, G.M., Joubert, G., du Toit, R.S. "A role for melatonin in breast disease and the menopause." *S Afr Med J* 91.7 (2001): 576–7.
- Rohr, U.D., Herold, J. "Melatonin deficiencies in women." *Maturitas* 15.41 Suppl 1 (2002): 85–104.
- Ром-Богуславская, Е.С. Эпифиз (пинеальная железа) в норме и патологии / Е.С. Ром-Богуславская // *Советская медицина*. – 1981. – № 8. – С. 68–73.
- Rom-Boguslavskaya, E.S. "Epiphysis (pineal gland) in norm and pathology." *Soviet Medicine* 8 (1981): 68–73.
- Малиновская, Н.К. Роль мелатонина в регуляции функции желудочно-кишечного тракта / Н.К. Малиновская, С.И. Рапопорт // *Клиническая медицина*. – 1999. – № 8. – С. 4–9.
- Malinovskaya, N.K., Rapoport, S.I. "The role of melatonin in the regulation of gastrointestinal function." *Clinical medicine* 8 (1999): 4–9.
- Anisimov, V.N. Pineal gland, aging and carcinogenesis. The Pineal Gland and Cancer // D. Gupta, A. Attanasio, R.J. Reiter (Eds.) *Brain Research Promotion*. London. Tubingen (1988): 107–18.
- Гарипова, Г.Х. Клиническое значение мелатонина в течении и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия: автореф. ... дис. канд. мед. наук / Г.Х. Гарипова. – Казань, 2008.
- Garipova, G.H. Clinical significance of melatonin in the course and progression of hyperplastic processes of the endometrium. Thesis abstract for PhD degree. Kazan (2008).
- Schwertner, A., Conceição Dos Santos, C.C., Costa, G.D., et al. "Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Pain* 154.6 (2013): 874–81.
- Acuña-Castroviejo, D., Escames, G., Venegas, C., et al. "Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions." *Cell Mol Life Sci* 71.16 (2014): 2997–3025.
- Cruz, M.H., Leal, C.L., Cruz, J.F., et al. "Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage." *Theriogenology* 82.7 (2014): 925–32.
- Fernando, S., Osianlis, T., Vollenhoven, B., et al. "A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol." *BMJ Open* 4.8 (2014): e005986.
- Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., et al. "Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle." *Endocr J* 60.1 (2013): 1–13.
- Connolly, M. "Premenstrual syndrome: an update on definitions, diagnosis and management." *Adv Psyc Treat* 7.6 (2001): 469–77.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition Revised (1987). Available from: [http://dsm.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890420188.dsm-iii-r], last accessed Apr 17, 2017.
- Shechter, A., Lespérance, P., Ng Ying Kin, N.M., Boivin, D.B. "Pilot investigation of the circadian plasma melatonin rhythm across the menstrual cycle in a small group of women with premenstrual dysphoric disorder." *PLoS One* 7.12 (2012): e51929.
- Гафарова, Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии симптомов патологического климакса: автореф. ... дис. канд. мед. наук / Е.А. Гафарова. – Казань, 2005.
- Gafarova, E.A. Clinical significance of melatonin in the development of symptoms of pathological menopause. Thesis abstract for PhD degree. Kazan (2005).
- Kolesnikova, L.I., Madaeva, I.M., Semenova, N.V., et al. "Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women." *Bull Exp Biol Med* 156.1 (2013): 104–16.
- Вита-Мелатонин: инструкция по применению. Vita-melatonin: instruction for use.
- де Вильерс, Т. Национальний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії Асоціації гінекологів-ендокринологів України, 2015 / Т. де Вільерс, Т.Ф. Татарчук // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2016. – №1 (27). – С. 8–25.
- de Villiers, T., Tatarchuk, T.F. "National consensus on the management of patients in menopause, Association of gynecologist-endocrinologist of Ukraine, 2015." *Reproductive Endocrinology* 1.27 (2016): 8–25.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В ГИНЕКОЛОГИИ**Обзор литературы**

Н.В. Яроцкая, мл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Е.В. Занько, аспирант отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Для современного врача-гинеколога проблема старения человека приобретает особую актуальность – на первый план выходят задачи сохранения репродуктивного потенциала женщины, облегчения симптомов перименопаузы. Клинические проявления климактерического синдрома весьма разнообразны и полисимптомны и могут варьировать от наличия нескольких симптомов до развития всего симптомокомплекса. В статье рассмотрены современные стратегии ведения женщин в периоды менопаузального перехода и постменопаузы: заместительная гормональная терапия как основной метод коррекции и профилактики климактерических расстройств, а также вспомогательные методы – фитоэстрогены, противосудорожные средства, антидепрессанты, средства, действующие на вегетативную нервную систему, мультивитаминные комплексы, растительные экстракты, которые с большим или меньшим успехом используются в клинической практике.

В этом ряду особый интерес представляют препараты мелатонина – аналоги одного из главных эндогенных адаптогенов. В данном обзоре описаны основные эффекты мелатонина, его место в комплексной терапии пролиферативных процессов репродуктивной системы, в частности, в лечении предменструального синдрома, дисфории, коррекции нарушений сна в перименопаузе, его особая роль в созревании фолликула и овуляции. Мелатонин – универсальный природный адаптоген со снотворным эффектом, который рекомендован Национальным консенсусом по ведению пациенток в климактерии как препарат дополнительной негормональной терапии. В лечении климактерического синдрома он может быть использован в дозе 1,5 мг за 30 минут до сна в течение трех месяцев. Его можно рекомендовать в качестве монотерапии при легком течении климакса и преобладании расстройств сна. Если симптомы более выражены, мелатонин целесообразно комбинировать с заместительной гормональной терапией.

Синтетический аналог мелатонина представлен в Украине препаратом Вита-Мелатонин производства ПАО «Киевский витаминный завод». Препарат позволяет выполнить задачу увеличения эффективности терапии различных гинекологических заболеваний. Не являясь избирательно тропным к репродуктивной системе, мелатонин способствует адаптации, улучшению общего состояния и самочувствия женщины в климактерическом периоде.

Ключевые слова: мелатонин, менопаузальные нарушения, предменструальный синдром, дисфория, нарушения сна, овуляция.

МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНУ В ГІНЕКОЛОГІЇ**Огляд літератури**

Н.В. Яроцька, мол. науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

О.В. Занько, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Для сучасного лікаря-гінеколога проблема старіння людини набуває особливої актуальності – на перший план виходять завдання збереження репродуктивного потенціалу жінки, полегшення симптомів перименопаузи. Клінічні прояви клімактеричного синдрому дуже різноманітні та полісимптомні і можуть варіювати від наявності декількох симптомів до розвитку всього симптомокомплексу. У статті розглянуті сучасні стратегії ведення жінок у періоді менопаузального переходу і постменопаузи: замісна гормональна терапія як основний метод корекції та профілактики клімактеричних розладів, а також допоміжні методи – фитоестрогени, протисудомні засоби, антидепресанти, засоби, що діють на вегетативну нервову систему, мультивітамінні комплекси, рослинні екстракти, які з більшим або меншим успіхом використовуються в клінічній практиці.

У цьому переліку особливий інтерес являють препарати мелатоніну – аналоги одного з головних ендогенних адаптогенів. В даному огляді описані основні ефекти мелатоніну, його місце в комплексній терапії проліферативних процесів репродуктивної системи, зокрема в лікуванні передменструального синдрому, дисфорії, корекції порушень сну в перименопаузі, його особлива роль у дозріванні фолікула й овуляції. Мелатонін – універсальний природний адаптоген зі снотворним ефектом, який рекомендований Національним консенсусом із ведення пацієнток у клімактерії як препарат додаткової негормональної терапії. В лікуванні клімактеричного синдрому він може бути використаний у дозі 1,5 мг за 30 хвилин до сну протягом трьох місяців. Його можна рекомендувати як монотерапію при легкому перебігу клімаксу і переважанні розладів сну. Якщо симптоми є більш вираженими, мелатонін доцільно комбінувати із замісною гормональною терапією.

Синтетичний аналог мелатоніну представлений в Україні препаратом Вита-Мелатонін виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод». Препарат дозволяє виконати завдання збільшення ефективності терапії різних гінекологічних захворювань. Не будучи вибірково тропним до репродуктивної системи, мелатонін сприяє адаптації, поліпшенню загального стану і самопочуття жінки в клімактеричному періоді.

Ключові слова: мелатонін, менопаузальні порушення, передменструальний синдром, дисфорія, порушення сну, овуляція.

POSSIBILITIES OF USING MELATONIN IN GYNECOLOGY**Literature review**

N.V. Iarotska, junior researcher at the Endocrine Gynecology Department, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

O.V. Zanko, postgraduate student at the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

For the modern gynecologist, the problem of human aging acquires a special urgency – the tasks of preserving the reproductive potential of a woman, alleviating the symptoms of perimenopause come to the fore. Clinical manifestations of climacteric syndrome are very diverse and polysymptomatic and can vary from the presence of several symptoms to the development of the entire symptom complex. In the article the modern strategies of conducting women during menopausal transition and postmenopause are considered: hormone replacement therapy as the main method of correction and prevention of climacteric disorders, as well as auxiliary methods – phytoestrogens, anticonvulsants, antidepressants, agents acting on the autonomic nervous system, multivitamin complexes, plant extracts that are used more or less successfully in clinical practice.

Melatonin preparations, analogues of one of the main endogenous adaptogens, are of particular interest in this series. This review describes the main effects of melatonin, its place in the complex treatment of the proliferative processes of the reproductive system, in particular, in the treatment of premenstrual syndrome, dysphoria, correction of sleep disorders in the perimenopause, its special role in the maturation of the follicle and ovulation. Melatonin is a universal natural adaptogen with a sleep effect, which is recommended by the National Consensus on the management of patients in menopause as a preparation of additional non-hormonal therapy. In the treatment of climacteric syndrome, it can be used at a dose of 1.5 mg 30 minutes before sleep for three months. It can be recommended as a monotherapy in the mild course of menopause and the prevalence of sleep disorders. If symptoms are more pronounced, melatonin should be combined with hormone replacement therapy.

Synthetic analogue of melatonin is represented in Ukraine by drug Vita-Melatonin produced by PJSC "Kiev Vitamin Plant". The drug allows to perform the task of increasing the effectiveness of therapy for various gynecological diseases. Not being selectively tropic to the reproductive system, melatonin promotes adaptation, improvement of the general condition and well-being of women in the climacteric period.

Keywords: melatonin, menopausal disorders, premenstrual syndrome, dysphoria, sleep disorders, ovulation.