

# Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы

Д.И. Бурчаков

Адрес для переписки: Денис Игоревич Бурчаков, dr.burchakov@yandex.ru

*Сегодня в акушерстве и гинекологии все большую актуальность приобретает гормональная терапия. Гормонотерапия, подразумевающая исключительно воздействие стероидами или их антагонистами, расширяет свои границы. Витамин D, функционально представляющий классический гормон, уже занял достойное место в практике акушеров-гинекологов. На очереди мелатонин – гормон-адаптоген, роль которого в репродукции начали изучать сравнительно недавно.*

**Ключевые слова:** мелатонин, нарушения сна, менструальный цикл, овуляция, фертильность, предменструальный синдром, эндометриоз

## Введение

В современных условиях врач-гинеколог заинтересован не только в том, чтобы купировать острое состояние пациентки или излечить ее от инфекции. На первый план выходят задачи сохранения репродуктивного потенциала женщины, облегчения симптомов перименопаузы, улучшения качества жизни при хронических заболеваниях. Эти задачи можно решить только с помощью системного адаптогенного воздействия на организм, как правило, с использованием гормональной терапии. Витамин D, будучи

классическим гормоном, уже занял прочные позиции в арсенале врача-гинеколога. На очереди еще один удобный и безопасный инструмент фармакотерапии – мелатонин.

Ранее считалось, что за синтез мелатонина отвечает эпифиз. Однако в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что мелатонин вырабатывается и в других тканях, в частности сетчатке, коже и желудочно-кишечном тракте. Как и другие гормоны, мелатонин имеет собственный суточный ритм: его концентрация в организме человека достигает пика через

два часа после засыпания, а к утру снижается.

Мелатонин вызывает особый интерес у врачей и ученых, работающих в сфере репродукции и женского здоровья. В ряде исследований показано, что половые гормоны участвуют в регуляции уровня мелатонина. Эстрогены и прогестерон могут смещать пик секреции мелатонина. Последний в свою очередь влияет на функциональную активность рецепторов этих гормонов. 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 менопаузальной гормональной терапии дополнительно снижает уровень мелатонина, усугубляя расстройства сна, типичные для этого возраста [1].

Модель взаимодействия мелатонина и половых гормонов еще предстоит построить. Но уже сейчас накоплены достоверные кли-

нические данные, позволяющие применять мелатонин при гинекологических заболеваниях.

### Мелатонин сегодня

Если десять лет назад мелатонин считался малозначимым нейрого르몬ом, 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 во многом зависят от генетической предрасположенности.

Чтобы проанализировать все известные последствия нарушения продукции мелатонина, потребуется изучить целую серию публикаций. Остановимся на четырех вопросах: связи мелатонина и предменструального дисфорического расстройства, возможности 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 прогестагены одновременно с мелатонином в дозе 3 мг за 30 минут до сна в течение трех месяцев, повышался 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 лечения у больных гиперплазией эндометрия без атипии [2].

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнили эффективность мелатонина с таковой 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-й 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 (Мелаксен®) позволяет выполнить задачу «сопровождения» терапии различных гинекологических заболеваний. Не являясь избирательно тропным к репродуктивной системе, мелатонин способствует адаптации, улучшению общего состояния и самочувствия женщины

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 [3].

### Мелатонин и овуляция

Долгое время считалось, что мелатонин вырабатывается только в эпифизе. В последние годы ученые опровергли эту идею. 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 [4].

Сегодня ученые предполагают, что все клетки организма способны производить мелатонин. Вероятнее всего, он синтезируется в митохондриях, но не как системный регулятор, а как локальный антиоксидант.

Особое место занимает мелатонин в различных тканях репродуктивной системы. Мелатонин играет особую 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 выводу мелатонина в системный кровоток, то есть синтезируют его для собственных нужд.

Чем обусловлена такая высокая концентрация гормона? 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 требуются 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 вырваться из фолликула [5]. 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* опубликован протокол двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования. В нем примут участие 160 женщин с бесплодием, которые будут получать от 4 до 16 мг мелатонина в день. Исследователи оценят вероятность наступления беременности, качество и количество ооцитов, уровень мелатонина в крови, а также активность окислительного стресса [6].

По мнению большинства авторов, в том числе крупных специалистов в области вспомогательных репро-

дуктивных технологий, мелатонин может занять важное место в терапии бесплодия [7].

### Лечение предменструального синдрома и дисфории

Первое описание предменструального синдрома 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» [8]. Практикующим врачам известно, что степень тяжести этого состояния может быть разной – от умеренной до весьма выраженной. Вот пример субъективного описания тяжелой формы предменструального синдрома: «Каждый месяц я сражаюсь с монстром. Я обороняюсь оздоровительной диетой и лекарствами, но все равно на определенный период моего менструального цикла я внезапно становлюсь совсем другим человеком».

Подобные описания, характерные для аффективных расстройств, способствовали появлению самостоятельного термина – «предменструальное дисфорическое расстройство». Впервые это понятие появилось в приложении к Диагностическому и статистическому руководству психических расстройств DSM-III (*Diagnostic and Statistical Mental Disorders*). В 2013 г. вышло пятое переиздание этого руководства и определение «предменструальное дисфорическое расстройство» было включено в основной раздел. Это заболевание входит также в Международную классификацию болезней (МКБ) 10-го пересмотра и проект МКБ 11-го пересмотра.

Предменструальное дисфорическое расстройство встречается примерно у 3–8% женщин. Пациентки жалуются на подавленное настроение, напряжение, раздражительность. Эти симптомы мешают работе и личным отношениям. У 70% женщин с предменструаль-

# NB

### Фармакодинамика препарата Мелаксен®

Синтетический аналог гормона шишковидной железы (эпифиза), полученный из аминокислот растительного происхождения

- ✓ Нормализует циркадные ритмы
- ✓ Ускоряет засыпание, уменьшает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения (не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении)
- ✓ Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, понижает стрессовые реакции
- ✓ Обладает иммуностимулирующими и выраженными антиоксидантными свойствами
- ✓ Тормозит секрецию гонадотропинов, в меньшей степени других гормонов гипофиза (кортикотропина, тиреотропина, соматотропина)
- ✓ Не вызывает привыкания и зависимости



ным дисфорическим расстройством встречаются расстройства сна. Обычно это либо снижение качества сна из-за ночных пробуждений, либо избыточная сонливость в соответствующую фазу цикла.

Патогенез предменструального дисфорического расстройства до конца не изучен. Считается, что существенную роль играет дефицит серотонина. Однако тесная взаимосвязь симптоматики заболелания с нарушениями сна позволила выделить и другие возможные механизмы.

В одном из исследований пациентки основной (женщины с предменструальным дисфорическим расстройством) и контрольной групп в рамках одного менструального цикла прошли полное обследование дважды – в преовуляторную фолликулярную фазу и постовуляторную лютеиновую фазу. Оказалось, что у женщин с предменструальным дисфорическим расстройством уровень мелатонина в ночные часы существенно ниже. Кроме того, в период возникновения симптомов уровень мелатонина снижался еще больше. Авторы также отметили нарушение нормальной организации суточного ритма секреции мелатонина [9].

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 предменструального синдрома или предменструального дисфорического расстройства. Применение мелатонина в этих случаях обоснованно как с этиотропной, так и патогенетической точки зрения.

### Коррекция нарушений сна в перименопаузе

Изучение вклада мелатонина в развитие и угасание репродуктивной функции женщины исследуется не только за рубежом, но и в нашей стране. Российские ученые особое внимание обраца-

ют на возможности мелатонина в терапии расстройств в период перименопаузы.

Е.А. Гафарова и соавт. 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) [10].

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 исследовании 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). Была выявлена взаимосвязь между сниженным уровнем мелатонина и нарушениями сна у женщин в перименопаузальном периоде [11].

Мелатонин (препарат Мелаксен®, Unipharm) 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 заместительной (менопаузальной) гормональной терапией.

### Лекарственные взаимодействия и предосторожности

В гинекологической практике мелатонин считается поддерживающим, адаптирующим препаратом, который позволяет в большей

мере задействовать собственные резервы компенсации и ускорить улучшение самочувствия. Физиологический ритм мелатонина подразумевает ночной пик, поэтому следует отдавать предпочтение лекарственной форме без замедленного высвобождения, например препарату Мелаксен®.

Мелатонин обладает слабым контрарецептивным эффектом. Этот эффект 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. Этот эффект 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.

Мелатонин действует системно, в связи с чем ведется активный поиск возможных лекарственных взаимодействий. Перечислим наиболее изученные из них.

**Антидепрессанты.** Как показали результаты исследования у животных, мелатонин снижает антидепрессивный эффект дезипрамина и флуоксетина. В то же время флуоксетин может снижать уровень мелатонина у человека. Неизвестно, относится ли сказанное к другим селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

**Антипсихотические препараты.** На фоне терапии антипсихотиками у больных шизофренией часто развивается тардивная дискинезия –



непроизвольные движения, в том числе жевательные и причмокивающие. В исследовании с участием 22 пациентов показано, что на фоне приема мелатонина интенсивность дискинезии снижается.

**Антигипертензивные препараты.** Мелатонин способен снижать эффективность клонидина и метоксамина. На фоне приема блокаторов кальциевых каналов и бета-блокаторов может снижаться уровень мелатонина в крови.

**Антикоагулянты.** Мелатонин влияет на протромбиновое время и может повысить риск кровотечения на фоне терапии варфарином. **Нестероидные противовоспалительные препараты** могут снижать уровень мелатонина в крови.

**Иммуносупрессоры.** Мелатонин снижает эффективность этих препаратов и в целом не рекомендован для совместного приема. В частности мелатонин блокирует иммуносупрессивное действие циклоспорина, который вызывает окислительный стресс.

Таким образом, врач, назначая мелатонин, должен быть уверен, что он не повлияет на действие других препаратов.

### Заключение

Традиционно считалось, что мелатонин предназначен для лече-

ния 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.

Мелатонин (Мелаксен®, Unipharm) позволяет выполнить задачу «сопровождения» терапии различных гинекологических заболеваний. Не являясь избирательно тропным к репродуктивной системе, мелатонин способствует адаптации, улучшению общего состояния и самочувствия женщины. ☺

### Литература

1. Toffol E., Kalleinen N., Haukka J. et al. The effect of hormone therapy on serum melatonin concentrations in premenopausal and postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Maturitas*. 2014. Vol. 77. № 4. P. 361–369.
2. Гарипова Г.Х. Клиническое значение мелатонина в течении и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Казань, 2008.
3. Schwertner A., Conceição Dos Santos C.C., Costa G.D. et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Pain*. 2013. Vol. 154. № 6. P. 874–881.
4. Асуña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. et al. Extraneuronal melatonin: sources, regulation, and potential functions // *Cell. Mol. Life Sci*. 2014. Vol. 71. № 16. P. 2997–3025.
5. Cruz M.H., Leal C.L., Cruz J.F. et al. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage // *Theriogenology*. 2014. Vol. 82. № 7. P. 925–932.
6. 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*. 2014. Vol. 4. № 8. e005986.
7. Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle // *Endocr. J*. 2013. Vol. 60. № 1. P. 1–13.
8. Connolly M. Premenstrual syndrome: an update on definitions, diagnosis and management // *Adv. Psyc. Treat*. 2001. Vol. 7. № 6. P. 469–477.
9. 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*. 2012. Vol. 7. № 12. e51929.
10. Гафарова Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии симптомов патологического климакса: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Казань, 2005.
11. 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*. 2013. Vol. 156. № 1. P. 104–116.

### Melatonin – an Adaptogen for Female Reproductive System

D.I. Burchakov

Endocrinology Research Center

Contact person: Denis Igorevich Burchakov, dr.burchakov@yandex.ru

*Nowadays, hormone therapy obtains higher priority in obstetrics and gynecology. Hormone therapy implying administration exclusively of steroids or their antagonists extends its boundaries. Vitamin D functioning as a classic hormone has already taken a rightful place in obstetrical and gynecological practice. Next in turn is melatonin as a hormone-adaptogen that relatively recently has become investigated in reproductive medicine.*

**Key words:** melatonin, sleep disorders, menstrual cycle, ovulation, fertility, premenstrual syndrome, endometriosis