



¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы народов

Дефицит мелатонина как причина гормонально- метаболических нарушений у мужчин

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинин^{1, 2}, Л.О. Ворслов², Ю.А. Тишова^{1, 2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

На основе данных современной литературы и собственного клинического опыта авторы рассматривают одну из наименее изученных в андрологии проблем – нарушение обмена мелатонина и индуцируемые им негативные гормонально-метаболические последствия. Они обусловлены не только главным эффектом мелатонина – регуляцией системы «сон – бодрствование», но и его участием практически во всех метаболических процессах, необходимых для правильного функционирования органов и систем мужского организма. Среди эффектов мелатонина можно отметить регуляцию жирового и углеводного обмена, обеспечение анаболических эффектов в мышечной ткани, психоэмоциональных и когнитивных функций, а также выраженное антидепрессивное, антиканцерогенное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и репродуктивное действие. Некоторые из этих функций мелатонина в статье проанализированы более подробно. На основании имеющихся данных можно сделать однозначный вывод о необходимости мониторинга качества и количества ночного сна у пациентов с андрологическими заболеваниями, поскольку этот показатель оказывается одним из наиболее важных и эффективных стратегий в патогенетической терапии и профилактике гендерных заболеваний у мужчин.

Ключевые слова: мелатонин, ожирение, инсулинорезистентность, инсомния, онкогенез, ноктурия

Введение

Распространенность нарушений сна на сегодняшний день в популяции достигает 80–95%. Ежегодно недостаток сна испытывают от 1/3 до 1/2 населения, а у 10–15% людей бессонница является клинически значимой проблемой, резко снижающей качество жизни [1].

Несмотря на то что инсомнией страдают преимущественно женщины (50%), ее частота среди мужчин также достаточно высока и достигает 25% [2]. Считается, что в большинстве случаев нарушения сна люди отмечают после 50–60 лет. Однако сегодня частота нарушений сна прогрессирует у лиц молодого и среднего возраста, которые ведут ночной образ жизни [3].

Жизнь в мегаполисах негативно влияет на количество и качество ночного сна. Неудивительно, что горожане страдают от бессонницы гораздо чаще, чем жители сельской местности. Это связано с дезорганизацией циркадианных суточных ритмов сна и бодрствования.



Причин нарушений сна достаточно много. Как правило, инсомния сопутствует психическим заболеваниям, а также заболеваниям центральной нервной системы, дыхательной или сердечной недостаточности, сердечно-сосудистым заболеваниям, депрессиям и тревожному синдрому [4, 5]. Нарушения сна в различном виде характерны и для целого ряда эндокринологических заболеваний, таких как дефицит половых гормонов, гипотиреоз, дефицит гормона роста, гиперпролактинемия, ожирение.

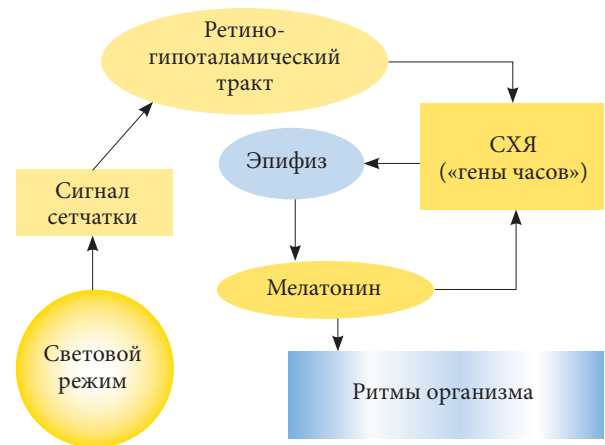
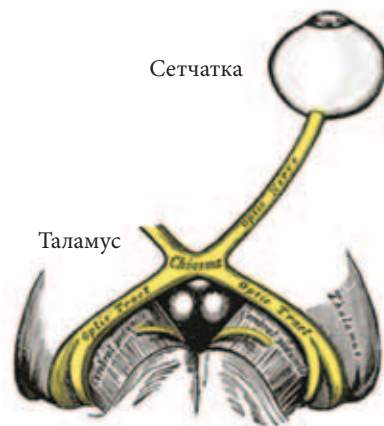
В последнее время возрастает интерес к физиологическим эффектам гормональной регуляции системы «сон – бодрствование», в частности к гормону эпифиза (шишковидной железы) мелатонину. Мелатонин является одним из ключевых медиаторов влияния эпифиза на эндокринную, иммунную и другие системы организма, включая регуляцию системы «сон – бодрствование», поэтому он получил название «гормон сна» [6, 7].

Клиническая эндокринология мелатонина

Мелатонин – индольный гормон эпифиза. По химической структуре (N-ацетил-5-метокситриптамин) он схож с серотонином, без которого синтез мелатонина резко затруднен или вовсе невозможен [6, 7].

Рецепторы к мелатонину представлены типами 1А и 2А. Рецепторы типа 1А расположены в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, которые называют «генами часов», в передней доле гипофиза, артериях и клетках иммунной системы, рецепторы типа 2А – в сетчатке глаза и клетках головного мозга.

Информация о внешней освещенности достигает эпифиза по многокомпонентному пути. После трансформации в нервный импульс сигнал от фоторецепторов сетчатки по аксонам ганглиозных клеток в виде ретино-гипоталамического тракта достигает супрахиазматических ядер гипотала-



Примечание. СХЯ – супрахиазмальные ядра гипоталамуса.

Рис. 1. Механизм функционирования системы «сон – бодрствование» у человека [8]

муса, откуда «поступает команда» к началу синтеза и секреции мелатонина в эпифизе. Таким образом, крайне необходимым физиологическим условием для адекватного синтеза и секреции мелатонина в эпифизе является внешний световой режим. Он выступает в роли триггера для эпифиза, секретирующего мелатонин, который оказывает прямое влияние на центры сна – бодрствования и эндогенный циркадный водитель ритмов организма (рис. 1) [8]. Пик концентрации мелатонина приходится на ночное время (максимум на 2.00–4.00), а в течение суток наблюдается определенный разброс физиологических значений мелатонина. Так, если в ночное время уровень мелатонина составляет 52,3–149,4 пг/мл, то утром он снижается до 7,9–15,0 пг/мл, днем падает еще больше – менее 4,9 пг/мл, а к вечеру (22.00–24.00) поднимается до 8,0–19,0 пг/мл, вновь достигая физиологического пика в ночное время (циркадианные ритмы секреции мелатонина).

При любых нарушениях в системе регуляции мелатонина его секреция резко снижается, что приводит к изменениям количества и качества ночного сна. Так, если внешнее освещение не снизится до физиологически критического уровня, мелатонин не начнет вырабатываться даже у лиц мо-

лодого возраста. Это бывает, например, при засыпании с источником света (ночник, лампа, огни наружной рекламы, попадающие в комнату, и т.д.). Однако независимо от условий освещенности нарушения секреции мелатонина закономерно возникают при естественном старении человека, что связано с обывествлением пинеалоцитов – функционирующих клеток эпифиза, синтезирующих мелатонин. Этот процесс получил условное название «меланопауза», хотя с точки зрения физиологии по мере старения организма происходит не внезапное прекращение секреции мелатонина эпифизом, а медленное снижение. С возрастом в эпифизе увеличивается количество кальциевых отложений, что приводит к уменьшению синтеза мелатони-

Мелатонин-дефицитные состояния не только проявляются нарушениями ночного сна, но и крайне негативно влияют на мужское здоровье в целом. Они инициируют или усугубляют клиническое течение соматических патологий, способных в свою очередь привести к дефициту тестостерона в любом возрасте



на и развитию нарушений в системе «сон – бодрствование», в частности к инсомнии, являющейся закономерным атрибутом старения человека [9, 10]. Однако, как уже было сказано, последствия дефицита мелатонина не ограничиваются развитием нарушений циркадианных ритмов и бессонницы у людей в любом возрасте. Дефицит гормона сна ведет также к целому ряду других гормонально-метаболических негативных последствий, что связано с универсальными физиологическими эффектами мелатонина, которые весьма многообразны.

Мелатонин обладает следующими физиологическими эффектами:

- гипногенным;
- ритмрегулирующим;
- иммуномодулирующим;
- антиоксидантным и митохондриально-протективным;
- плейотропным. Положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции (улучшение памяти и социальной активности), на эмоционально-личностную сферу (снижение эмоциональной лабильности, улучшение настроения), способствует повышению трудо-

способности, увеличению стрессоустойчивости, улучшению течения всей сопутствующей соматической патологии, в том числе ассоциированной с возрастом);

- метаболическим (липолитическим и гипогликемическим). На фоне секреции мелатонина снижается концентрация глюкозы и повышается уровень инсулина в сыворотке крови, а дефицит мелатонина сопровождается ожирением и инсулинорезистентностью;
- антисаркопеническим. Посредством регуляции метаболизма глюкозы и инсулина, а также за счет синергизма с тестостероном и гормоном D оказывает выраженное анаболическое действие на мышечную ткань, предотвращая ее количественный и качественный дефицит – саркопению;
- репродуктивным [11–14].

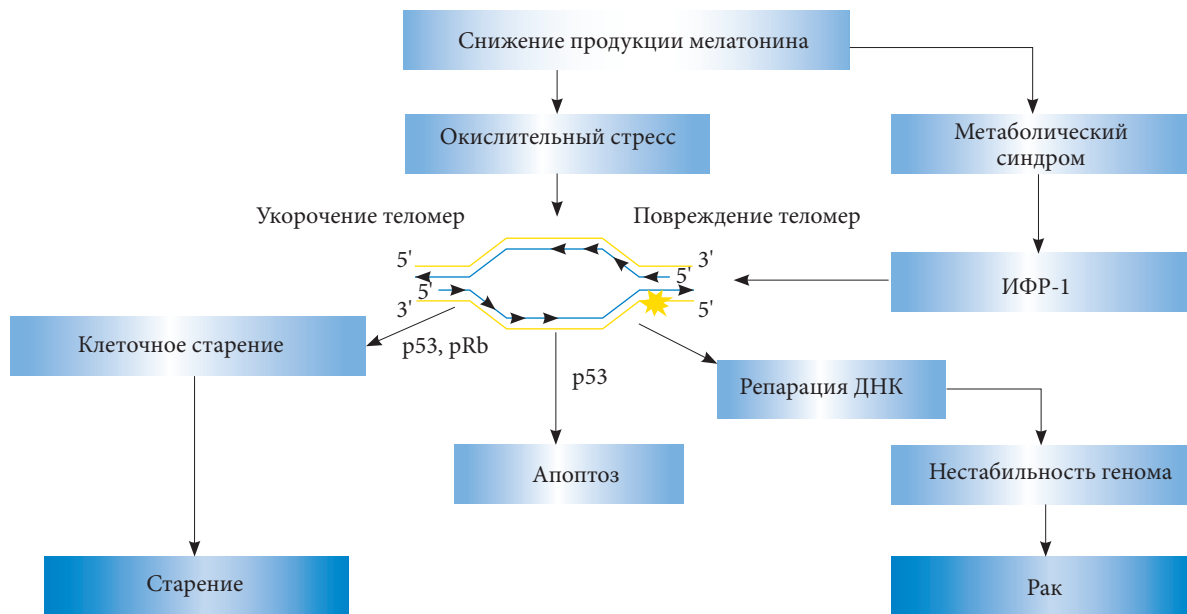
Физиологические эффекты мелатонина универсальны, поэтому любой дефицит мелатонина сопровождается не только количественными и качественными нарушениями сна на фоне усиления окислительного стресса, но и прогрессированием большин-

ства ассоциированных с возрастом заболеваний. Среди них можно выделить возрастную гипогонадизм, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, nocturia, эндотелиальную дисфункцию. Кроме того, ускоряется биологическое старение человека и независимо от других причин повышаются риски развития онкологических заболеваний (рис. 2) [15, 16].

Многообразие негативных (кроме нарушений сна) системных последствий дефицита мелатонина объясняется его тесным взаимодействием с другими гормонами, которые в целом регулируют практически все функции клеток и органов. Гормональный дисбаланс, характерный для стареющего человека, приводит к целому спектру ассоциированных с возрастом заболеваний (рис. 3) [17].

Диагностика дефицита мелатонина в современной андрологической практике

Мелатонин-дефицитные состояния не только проявляются нарушениями ночного сна, но и крайне негативно влияют на мужское здоровье в целом. Они



Примечание. ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1.

Рис. 2. Ключевые негативные метаболические последствия дефицита мелатонина [16]



инициируют или усугубляют клиническое течение всех соматических патологий, способных в свою очередь привести к дефициту тестостерона в любом возрасте. Так замыкается порочный круг патогенеза большинства соматических и ассоциированных с возрастом заболеваний у мужчин [17, 18]. В этой связи очень важно своевременно диагностировать нарушения сна у мужчин с любой патологией, включая андрологические заболевания. При сборе анамнеза всегда следует спрашивать мужчину о продолжительности и качестве ночного сна. Здоровый мужчина должен хорошо спать по ночам в течение не менее семи-восьми часов, не просыпаясь, в том числе он не должен вставать, чтобы осуществить ночное мочеиспускание [17, 18].

Сегодня появился новый уникальный способ точной лабораторной диагностики дефицита мелатонина, основанный на вычислении уровня его свободной фракции в слюне (стероидный профиль в слюне). Этот метод позволяет установить свободные фракции не только мелатонина, но и других стероидных гормонов (свободного тестостерона, кортизола, кортизона, прогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона) и отличается высокой точностью измерения. Уровень свободного мелатонина лучше всего определять в ночное время – во время физиологического пика его секреции эпифизом (таблица) [17].

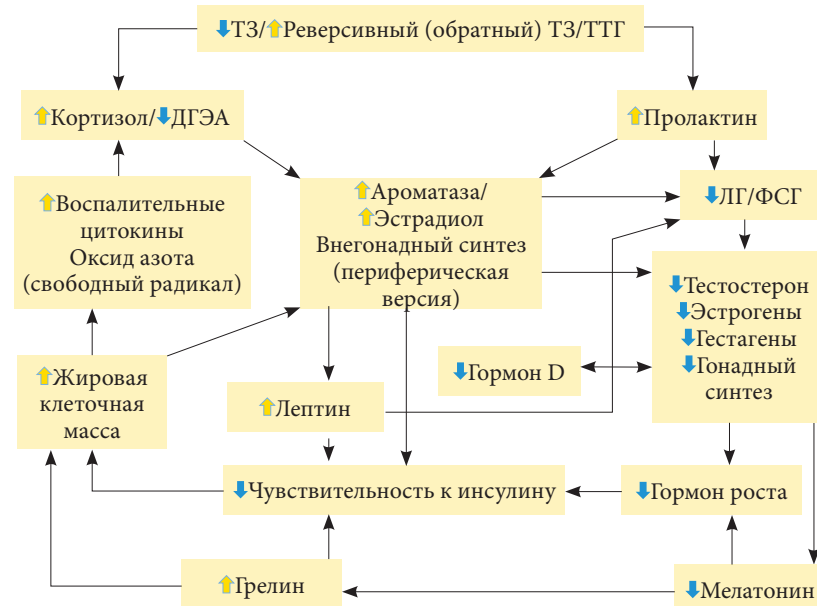
Некоторые частные вопросы: симптомы дефицита мелатонина и возможности его патогенетической коррекции

Дефицит мелатонина и ожирение
Мелатонин обладает выраженными жиромобилизующими и снижающими вес эффектами, которые обеспечиваются различными механизмами:

- активацией синтеза энергии в митохондриях;
- регуляцией гена инсулинового рецептора, обеспечивающего

Таблица. Пример оформления заключения по результатам выполнения стероидного профиля слюны [17]

Показатель	Результат	Норма
Андростендион, нмоль/л	0,25	Мужчины: 0,14–0,63 Женщины: 0,06–0,48
Мелатонин, нмоль/л	14,7	Утро: 7,9–15,0 День: < 4,9 Вечер (22.00–24.00): 8,0–19,0 Ночь: 52,3–149,4
Кортизол, нмоль/л	7,6	Утро: 6,0–10,0 Вечер: 1,4–5,0 Отношение кортизол/кортизон 0,34–0,49
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	0,63	Мужчины: 0,3–1,7 Женщины: 0,3–1,0
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	0,15	Мужчины: 0,05–0,36 Женщины: 0,14–0,32
Тестостерон, нмоль/л	0,28	Мужчины: 0,3–1,1 Женщины: 0,05–0,4
Кортизон, нмоль/л	19,01	Взрослые: 4,5–14,3 Отношение кортизол/кортизон 0,34–0,49



Примечание. ДГЭА – дегидроэпиандростерон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ТЗ – трийодтиронин, ТТГ – тиреотропный гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Рис. 3. Взаимодействие мелатонина с другими гормонами в процессе биологического старения человека [17]

нормальный метаболизм глюкозы;

- участием в активации секреции гонадотропинов в гипофизе, что приводит к правильной выработке тестостерона – основного жирожигающего гормона у мужчин;
- участием в метаболизме серотонина и гормона D, без кото-

рых невозможно поддержание нормального строения тела [19, 20].

Дефицит мелатонина и гликемический профиль

По результатам экспериментальных исследований, мелатонин крайне необходим для синтеза, секреции и активации инсули-

андрология

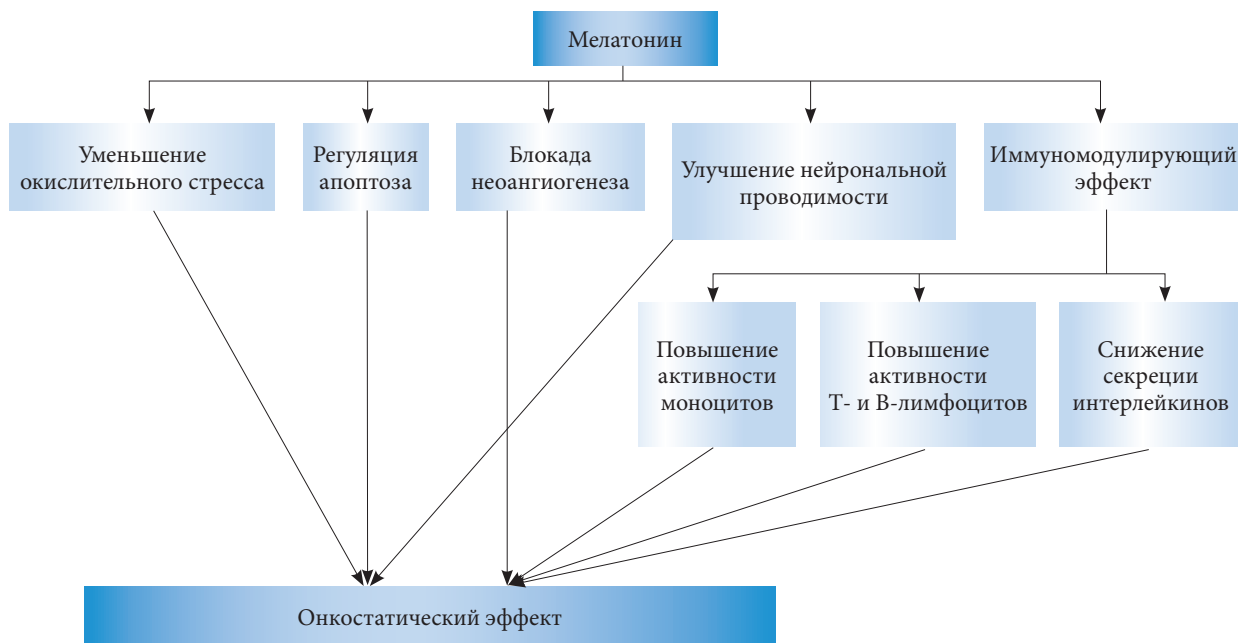


Рис. 4. Механизмы онкостатической активности мелатонина [27–30]

на. Мелатонин также регулирует экспрессию генов основных внутриклеточных переносчиков глюкозы – белков GLUT4 – и активирует G-протеин мембранный рецептор, фосфорилирование которого обеспечивает нормальную работу инсулинового рецептора [21]. Кроме того, мелатонин является мощным митохондриальным протектором, поэтому его дефицит ассоциируется со снижением синтеза энергии и замедлением процессов метаболизма, приводящих к ожирению. Некоторые данные свидетельствуют в пользу назначения препаратов мелатонина для поддержания метаболического здоровья в целом [21]. Гипергликемия и инсулинорезистентность приводят к увеличению синтеза свободных радикалов кислорода в митохондриальной цепи переноса электронов. Свободные радикалы изменяют активность гена инсулинового рецептора, что может спровоцировать развитие атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии, ретинопатии, нейропатии. Применение препаратов мелатонина способствует снижению частоты диабетических осложнений путем нейтра-

лизации свободных радикалов кислорода, таким образом нормализуя антиоксидативный баланс в бета-клетках поджелудочной железы и защищая их от окислительного стресса [22]. Следует отметить, что практически все последние публикации по проблеме метаболических эффектов мелатонина (липомобилизующего и гипогликемического) позволяют сделать однозначный вывод: дефицит мелатонина достоверно связан практически со всеми компонентами метаболического синдрома. По этой причине сегодня нормализация сна становится неотъемлемой частью комплексной патогенетической терапии таких широко распространенных метаболических нарушений, как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром [23–25].

Дефицит мелатонина и онкогенез
Еще 30 лет назад были выявлены нарушения синтеза мелатонина у онкологических больных [26]. Сегодня убедительно доказано, что мелатонин за счет своего мощного антиоксидатного и противовоспалительного эффекта

может рассматриваться как один из активных антиканцерогенных и онкостатических эндогенных субстанций. Последние препятствуют процессам пролиферации и неоангиогенеза, характерным для большинства злокачественных опухолей (рис. 4) [27–30].

Дефицит мелатонина и ноктурия
Нарушение секреции мелатонина в эпифизе закономерно приводит к снижению секреции важного гормона нейрогипофиза – антидиуретического гормона, или вазопрессина, регулирующего суточный и ночной диурез. Через дефицит мелатонина и вазопрессина развивается еще один неотъемлемый атрибут старения – симптом ночного мочеиспускания (ноктурия). Чем старше становится человек, тем больше он выделяет мочи в ночное время, а после 50 лет количество мочи ночью удваивается [31].

Ноктурия – это причина прерывания и/или недостаточности ночного сна, что в свою очередь может привести к весьма серьезным последствиям и даже смертельному исходу для пожилого пациента [32, 33]. Нарушения ночного сна, связанные с ноктурией,

андрология



существенно и достоверно повышают риск смерти у пожилых людей [33, 34].

Эффективность ночного сна у стареющих людей является важнейшим независимым предиктором их кумулятивной выживаемости (рис. 5) [35]. После поправки на возраст, пол и уровень базовой медицинской помощи в целом риск летального исхода у пожилых людей с эффективностью сна < 80% был в 1,93 раза выше, чем у пожилых людей с эффективностью сна $\geq 80\%$.

Дефицит мелатонина и мужская репродуктивная функция

В настоящее время доказана роль мелатонина в поддержании сперматогенеза и регулировании репродуктивной функции у мужчин [36–38]. Хронический дефицит мелатонина, связанный с нарушениями в системе «сон – бодрствование», закономерно ведет к усугублению дефицита половых гормонов и инсулинорезистентности на фоне прогрессирующего ожирения и окислительного стресса, в том числе окислительного стресса сперматозоидов. Чем ниже уровень мелатонина в крови, тем более выражен окислительный стресс сперматозоидов, поскольку гормон сна является мощным антиоксидантом и митохондриальным протектором [39–41].

По данным многих авторов, мелатонин выступает в роли своеобразного «тестикулярного протектора», защищая ткань яичек от ишемии, гипоксии, окислительного стресса, в том числе на фоне ожирения, и, как следствие, от необратимой потери объема функционирующего герминогенного эпителия [42–45]. Согласно имеющимся данным, ежедневный прием 6 мг мелатонина в течение 45 дней позволяет ликвидировать клинически значимый дефицит гормона сна. В результате повышается активность антиоксидантных систем спермоплазмы и уменьшается фрагментация ДНК сперматозоидов, вызванная окислительным стрессом. Более

того, если мужчина с нарушениями сна получал мелатонин, то доля качественных эмбрионов в цикле ЭКО оказалась достоверно выше по сравнению с бесплодными мужчинами, которые лечение мелатонином, несмотря на наличие бессонницы, не получали [46].

Коррекция дефицита мелатонина как компонент патогенетической терапии гормонально-метаболических нарушений у мужчин

Данные литературы и собственный клинический опыт подтверждают, что для мужчин с дефицитом мелатонина характерен целый спектр неблагоприятных гормонально-метаболических нарушений. В этой связи нормализация сна представляется важной фармакотерапевтической опцией при лечении всех ассоциированных с возрастом заболеваний. Нарушения сна могут быть следствием дефицита не только мелатонина, но и тестостерона, поэтому можно ожидать улучшения продолжительности качественного ночного сна при назначении андрогенозаместительной терапии любыми препаратами тестостерона (в инъекционной или трансдермальной форме).

Хронический дефицит мелатонина, связанный с нарушениями в системе «сон – бодрствование», закономерно ведет к усугублению дефицита половых гормонов и инсулинорезистентности на фоне прогрессирующего ожирения и окислительного стресса, в том числе окислительного стресса сперматозоидов

Нормализовать сон позволяет уменьшение выраженности окислительного стресса или его полная ликвидация на фоне приема антиоксидантов. Предпочтение следует отдавать наиболее мощному антиоксиданту с выраженным нейропротективным эффектом в отношении любой метаболической нейропатии – тиоктовой (альфа-липоевой) кислоте. Действие альфа-липоевой кислоты осуществляется либо за счет повышения уровня эндогенного тестостерона (ликвидация митохондриальной дисфункции клеток Лейдига яичек и повышение секреции гонадотропина гипофиза), либо путем улучшения функции синтеза мелатонина в эпифизе,

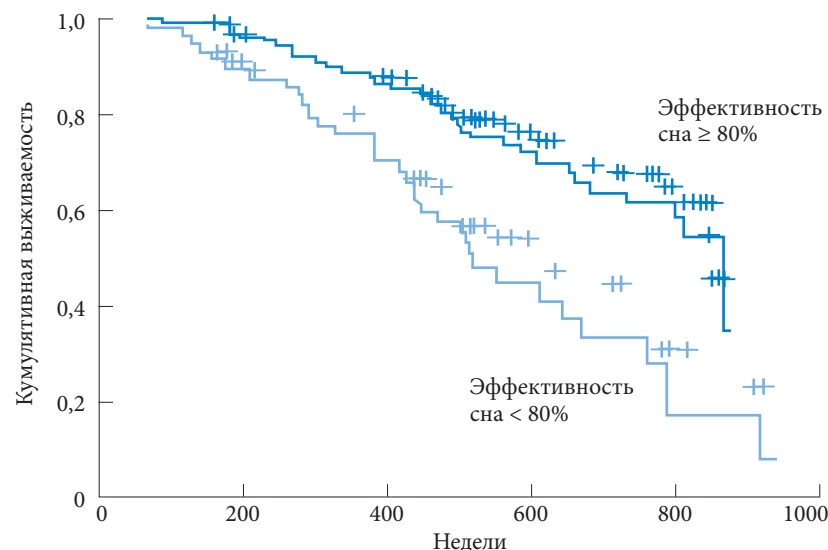


Рис. 5. Показатели кумулятивной выживаемости пожилых людей в зависимости от эффективности ночного сна [35]



либо благодаря синергическому эффекту обоих механизмов.

Если применение перечисленных медикаментозных средств не привело к значимому клиническому результату, необходимо провести лабораторную диагностику на наличие возможного дефицита мелатонина (стероидный профиль в слюне). При положительном результате в дополнение к выше описанному лечению следует начать прием современных аналогов гормона сна. В настоящее время в России доступно два препарата синтетического мела-

тонина, которые применяются длительно перорально в титруемых дозах в зависимости от выраженности клинической картины бессонницы и уровня свободного мелатонина в слюне [17].

Заключение

Мелатонин – это уникальный гормон с множеством метаболических эффектов. Он играет важную роль в поддержании андрологического здоровья. Мелатонин обеспечивает репродуктивное здоровье молодых мужчин, а также предупреждает

развитие ассоциированных с возрастом заболеваний у стареющих мужчин (метаболического синдрома, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний). Эти заболевания являются сегодня основными причинами снижения продолжительности и качества жизни мужской части популяции. Управление мелатонином может оказаться очень эффективной фармакотерапевтической стратегией, которая позволит улучшить самочувствие и повысить качество жизни мужчинам любого возраста. 🌞

Литература

- Rodriguez J.C., Dzierzewski J.M., Alessi C.A. Sleep problems in the elderly // *Med. Clin. North Am.* 2015. Vol. 99. № 2. P. 431–439.
- Krishnan V., Collop N.A. Gender differences in sleep disorders // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006. Vol. 12. № 6. P. 383–389.
- Pallesen S., Sivertsen B., Nordhus I.H., Bjorvatn B. A 10-year trend of insomnia prevalence in the adult Norwegian population // *Sleep Med.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 173–179.
- Budhiraja R., Siddiqi T.A., Quan S.F. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management // *J. Clin. Sleep Med.* 2014. Vol. 11. № 3. P. 259–270.
- Geiger-Brown J.M., Rogers V.E., Liu W. et al. Cognitive behavioral therapy in persons with comorbid insomnia: a meta-analysis // *Sleep Med. Rev.* 2014. Vol. 23C. P. 54–67.
- Polimeni G., Esposito E., Bevelacqua V. et al. Role of melatonin supplementation in neurodegenerative disorders // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2014. Vol. 19. P. 429–446.
- Ferracioli-Oda E., Qawasmī A., Bloch M.H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 5. ID e63773.
- Левин Я.И. Мелатонин и неврология // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 24. P. 1851–1855.
- Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. № 11–12. C. 1723–1729.
- Lunenfeld B., Arver S., Moncada I. et al. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care // *Aging Male*. 2012. Vol. 15. № 4. P. 187–197.
- Guaraldi P., Sancisi E., La Morgia C. et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: a possible role for melatonin supplementation? // *Chronobiol. Int.* 2014. Vol. 31. № 5. P. 741–745.
- Terzolo M., Piovesan A., Puligheddu B. et al. Effects of long-term, low-dose, time-specified melatonin administration on endocrine and cardiovascular variables in adult men // *J. Pineal. Res.* 1990. Vol. 9. № 2. P. 113–124.
- Ochoa J.J., Diaz-Castro J., Kajarabille N. et al. Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males // *J. Pineal. Res.* 2011. Vol. 51. № 4. P. 373–380.
- Lee J.Y., Kim J.H., Lee D.C. Urine melatonin levels are inversely associated with sarcopenia in postmenopausal women // *Menopause*. 2014. Vol. 21. № 1. P. 39–44.
- Hardeland R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms // *J. Pineal. Res.* 2013. Vol. 55. № 4. P. 325–356.
- Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // *Русский медицинский журнал*. 2006. Т. 14. № 4. С. 269–273.
- Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014.
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009.
- Navarro-Alarcón M., Ruiz-Ojeda F.J., Blanca-Herrera R.M. et al. Melatonin and metabolic regulation: a review // *Food Funct.* 2014. Vol. 5. № 11. P. 2806–2832.
- Srinivasan V., Ohta Y., Espino J. et al. Metabolic syndrome, its pathophysiology and the role of melatonin // *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2013. Vol. 7. № 1. P. 11–25.
- Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // *J. Pineal. Res.* 2014. Vol. 56. № 4. P. 371–381.
- Zephy D., Ahmad J. Type 2 diabetes mellitus: role of melatonin and oxidative stress // *Diabetes Metab. Syndr.* 2015. Vol. 9. № 2. P. 127–131.
- Nduhirabandi F., du Toit E.F., Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? // *Acta Physiol.* 2012. Vol. 205. № 2. P. 209–223.
- Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression // *Ann. Med.* 2012. Vol. 44. № 6. P. 564–577.
- Cardinali D.P., Cano P., Jiménez-Ortega V., Esquifino A.I. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutic implications // *Neuroendocrinology*. 2011. Vol. 93. № 3. P. 133–142.
- Lissoni P., Viviani S., Bajetta E. et al. A clinical study of the pineal gland activity in oncologic patients // *Cancer*. 1986. Vol. 57. № 4. P. 837–842.



27. *Xin Z., Jiang S., Jiang P. et al.* Melatonin as a treatment for gastrointestinal cancer: a review // *J. Pineal. Res.* 2015. Vol. 58. № 4. P. 375–387.
28. *Wang Z., Dabrosin C., Yin X. et al.* Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy // *Semin. Cancer Biol.* 2015. [Epub. ahead of print].
29. *Karaaslan C., Suzen S.* Antioxidant properties of melatonin and its potential action in diseases // *Curr. Top. Med. Chem.* 2015. Vol. 15. № 9. P. 894–903.
30. *Mehta A., Kaur G.* Potential role of melatonin in prevention and treatment of oral carcinoma // *Indian J. Dent.* 2014. Vol. 5. № 2. P. 86–91.
31. *Вишне夫斯基 Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б.* Обструктивная nocturia. М.: АНМИ, 2007.
32. *Abrams P.* Nocturia: the major problem in patients with LUTS suggestive of BPO // *Eur. Urol. Suppl.* 2005. Vol. 3. № 6. P. 8–16.
33. *Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А. и др.* Nocturia как актуальная междисциплинарная проблема интегративной медицины XXI века: эпидемиология и связь с возраст-ассоциированной коморбидностью // *Клиническая нефрология.* 2014. № 5. С. 48–55.
34. *Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А. и др.* Патогенез, диагностика и современная фармакотерапия nocturii // *Клиническая нефрология.* 2014. № 6. С. 45–57.
35. *Dew M.A., Hoch C.C., Buysse D.J.* Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up // *Psychosom. Med.* 2003. Vol. 65. № 1. P. 63–73.
36. *Ortiz A., Espino J., Bejarano I. et al.* High endogenous melatonin concentrations enhance sperm quality and short-term in vitro exposure to melatonin improves aspects of sperm motility // *J. Pineal. Res.* 2011. Vol. 50. № 2. P. 132–139.
37. *Carlomagno G., Nordio M., Chiu T.T., Unfer V.* Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 159. № 2. P. 267–272.
38. *Srinivasan V., Spence W.D., Pandi-Perumal S.R. et al.* Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone // *Gynecol. Endocrinol.* 2009. Vol. 25. № 12. P. 779–785.
39. *Othman A., Edrees G.M., El-Missiry M.A. et al.* Melatonin controlled apoptosis and protected the testes and sperm quality against bisphenol A-induced oxidative toxicity // *Toxicol. Ind. Health.* 2014. [Epub. ahead of print].
40. *Kratz E.M., Piwowar A., Zeman M. et al.* Decreased melatonin levels and increased levels of advanced oxidation protein products in the seminal plasma are related to male infertility // *Reprod. Fertil. Dev.* 2014. [Epub. ahead of print].
41. *Gholami M., Saki G., Hemadi M. et al.* Melatonin improves spermatogonial stem cells transplantation efficiency in azoospermic mice // *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014. Vol. 17. № 2. P. 93–99.
42. *Koksal M., Oğuz E., Baba F. et al.* Effects of melatonin on testis histology, oxidative stress and spermatogenesis after experimental testis ischemia-reperfusion in rats // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 16. № 5. P. 582–588.
43. *Shokri S., Kazemi M., Firouzjaei M.A. et al.* Melatonin protects testes against lithium-pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy in rats: a time course study // *Andrologia.* 2015. Vol. 47. № 3. P. 343–353.
44. *Ashrafi I., Kohram H., Ardabili F.F.* Antioxidative effects of melatonin on kinetics, microscopic and oxidative parameters of cryopreserved bull spermatozoa // *Anim. Reprod. Sci.* 2013. Vol. 139. № 1–4. P. 25–30.
45. *Clyne M.* Male factor infertility: melatonin could offer protection against testicular damage caused by a high-fat diet // *Nat. Rev. Urol.* 2012. Vol. 9. № 3. P. 121.
46. *Bejarano I., Monllor F., Marchena A.M. et al.* Exogenous melatonin supplementation prevents oxidative stress-evoked DNA damage in human spermatozoa // *J. Pineal. Res.* 2014. Vol. 57. № 3. P. 333–339.

Melatonin Deficiency as a Cause of Hormone-Metabolic Disorders in Men

I.A. Tyuzikov¹, S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, L.O. Vorslov², Yu.A. Tishova^{1,2}

¹*Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)*

²*Peoples' Friendship University of Russia*

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

Melatonin deficiency and consequent negative hormone-metabolic disorders as one of the less examined topics of andrology is discussed based on the modern available publications and personal clinical experience. Such disorders are caused not only by the major effect of melatonin on regulating a 'sleep-wake cycle' but also its impact virtually on all metabolic pathways required for proper functioning of organs and systems in male body. Among the effects of melatonin, a regulation of fatty and carbohydrate turn over, providing anabolic effects in muscular tissue, psycho-emotional and cognitive functions as well as a marked anti-depressive, anti-cancer, anti-oxidative, immunomodulatory and reproductive activity may be noted. Some of these effects were discussed in more detail. Based on the available data, it may be univocally concluded that patients with andrological diseases must be monitored for evaluating qualitative and quantitative parameters of night sleep, as it turns out to be one of the most important and efficacious targets for managing pathogenetic therapy and prophylaxis of gender-specific diseases in men.

Key words: melatonin, obesity, insulin resistance, insomnia, oncogenesis, nocturia