

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-05>

Оценка эффективности экзогенного мелатонина в комплексной терапии предменструальных расстройств

О. Гизингер¹, доктор биологических наук, профессор,

О. Романенко², кандидат медицинских наук

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

²Медицинский центр «Репродуктивное здоровье», Челябинск

E-mail: ogizinger@gmail.com

Представлен анализ результатов влияния препарата Мелаксен® (Unipharm) – внутрь в дозе 1,5 мг в течение 1 мес 1 раз в сутки за 30–40 мин перед сном – на тяжесть проявления предменструальных симптомов и нарушения сна. Показано, что препарат Мелаксен® может быть рекомендован для терапии и коррекции предменструальных расстройств.

Ключевые слова: гинекология, мелатонин, расстройства сна, менструальный цикл, предменструальный синдром.

Для цитирования: Гизингер О., Романенко О. Оценка эффективности экзогенного мелатонина в комплексной терапии предменструальных расстройств // Врач. – 2019; 30 (3): 25–30. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-05>

Мелатонин (N-ацетил-5-метоксипирамин) известен уже более 50 лет, с момента его выделения А. Lerner и соавт. [21]. В макроорганизме мелатонин синтезируется в разных органах включая мозг, пигментный эпителий сетчатки, клетки желудочно-кишечного тракта, червеобразного отростка, костного мозга, кожи, эндометрия, плаценты, лимфоциты, тромбоциты, эндотелий [23]. Мелатонин обладает сродством к 2 типам мелатониновых рецепторов – MT1 и MT2 [16]. MT1-рецепторы экспрессируются на клетках головного мозга, периферических кровеносных сосудах, аорты и сердца, иммунной системы [3], яичек, яичников, кожи, печени, почек, надпочечников, плаценты, молочной железы, поджелудочной железы, сетчатки и селезенки [16]. MT2-рецепторы обнаружены на клетках головного мозга, сетчатки, гипофиза, сосудов, яичек, почек, желудочно-кишечного тракта, молочной железы, жировой ткани, кожи и иммунокомпетентных клетках [26].

Структуры MT1 и MT2 принадлежат к трансмембранным рецепторам, сопряженным с G-белком [28], активация которого обеспечивает внутриклеточную передачу сигнала через аденилатциклазу, фосфолипазу

С и A2, гуанилатциклазу, K-Ca-каналы, приводя к усилению метаболических процессов в клетке, в том числе осуществляющих иммунобиологический надзор [10]. Широкое распространение рецепторов к мелатонину на клетках макроорганизма позволяет ему давать плеiotропные эффекты: регулирование циркадного ритма, действие в качестве нейромодулятора, гормона, цитокина, модификатора биологической реакции, онкостатического агента и anti-age молекулы [24].

Доказана антиоксидантная активность мелатонина [21], проявляющаяся в том, что данный белок, взаимодействуя с активными формами кислорода и метаболитами азота, активирует антиоксидантные ферменты, подавляет индуцируемые и нейронные NO-синтазы [29]. Ввиду антиоксидантных эффектов мелатонина требуется его повышенный расход и соответственно экстрапинеальный синтез и накопление в тканях, клетках и митохондриях [25]. Ограничивающее действие мелатонина на рост раковых опухолей реализуется за счет как прямых, так и опосредованных механизмов [15]. Прямое действие мелатонина как онкостатического агента реализуется благодаря активации апоптоза опухолевых клеток [15]. Сочетанное использование мелатонина и ретиноевой кислоты при раке молочной железы приводило к уменьшению опухолевой прогрессии, количества раковых клеток вследствие усиления их апоптотической активности [16]. Важной посреднической ролью мелатонина в качестве ингибитора опухолевого процесса является подавление рецептора эпидермального фактора роста и активности митогенактивируемой протеинкиназы [23]; кроме того, опосредованные механизмы влияния мелатонина на канцерогенез могут быть связаны с его антиоксидантными эффектами [19].

А. Cutando и соавт. представили доказательства иммуномодулирующего потенциала мелатонина в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* [14]. Иммуномодулирующие эффекты мелатонина доказаны также J. Espino и соавт., установившими способность мелатонина к самостоятельной регуляции иммунных реакций и его влияние на пролиферацию Т-лимфоцитов, их поликлональную стимуляцию, способность усиливать активность субпопуляции Th1 и ингибировать апоптоз [18].

S. Garcia-Mauiño представлена доказательная база, свидетельствующая о способности мелатонина стимулировать выработку ряда цитокинов [18], интерферонов [20], а J. Boutin доказал, что под влиянием мелатонина снижается секреция гормонов передней доли гипофиза – кортикотропина, тиротропина, соматотропина [13]. Мелатонин участвует в реакциях, обеспечивающих адаптацию к стрессовым нагрузкам, угнетая выброс адренкортикотропного гормона, уменьшая концентрацию кортизола [6, 7], что дает седативный, умеренный снотворный эффекты, снижает чувство тревожности [4].

Продолжая изучение эффектов мелатонина, J. Boutin установил его ингибирующее действие в отношении эстрогена, т.е. выявил одну из причин ограничения развития метаболического синдрома, связанную с дефицитом мелатонина [13]. М. Pawlikowski и соавт. получены подтвержденные полисомнографической и непрерывной актиграфической регистрацией моторной деятельности головного мозга данные, свидетельствующие об антидепрессивном, антиамнезическом свойствах мелатонина, показана нормализация сна при его применении [26].

Указанные эффекты мелатонина дают основания для его применения в целях восстановления неврологических и психических функций, улучшения настроения, когнитивной функции, восстановления активности в течение дня, что в 70–80% случаев необходимо при менопаузальных расстройствах [5, 8]. Хотя патогенез предменструального дисфорического расстройства до конца не изучен, считается, что существенное место в нем занимает дефицит серотонина [1]. Однако тесная взаимосвязь его симптоматики с нарушениями сна позволила выделить механизмы, связанные с нарушением синтеза мелатонина [2]. Таким образом, мелатонин (Мелаксен®, Unipharm) позволяет решить задачу «сопровождения» терапии заболеваний, возникающих при менопаузальных расстройствах или сочетающихся с ними [12].

Не являясь гормоном, избирательно регулирующим деятельность репродуктивной системы, мелатонин тем не менее способствует повышению адаптационного потенциала, улучшению общего состояния и самочувствия женщины в предменструальный период [29]. Не многие проблемы в области гинекологической эндокринологии привлекают к себе столько внимания как пациентов, так и врачей, как нарушения менструального цикла. Четкий менструальный ритм и нормальные месячные отражают общее здоровье женщины, ее репродуктивный потенциал, физическое состояние [31, 32]. Медикаментозное лечение предменструальных расстройств в основном предусматривает 2 подхода: подавление овуляции с использованием оральных контрацептивов и применение антидепрессантов, чаще – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Тема использования мелатонина (Мелаксен®, Unipharm) в терапии предменструальных расстройств является новой, но уже достаточно актуальной, поскольку данная патология влечет за собой нарушения социального статуса женщины. Кроме того, частота предменструальных расстройств, по данным одних авторов, составляет 26–71% [11]; по данным других, частота тех или иных проявлений предменструальных расстройств в популяции может достигать 95%, и >35% таких женщин для облегчения своего состояния вынуждены принимать лекарственные препараты или обращаться за медицинской помощью [1]. Согласно данным

В.Н. Прилепской, около 5–10% женщин страдают от острых проявлений предменструальных расстройств, которые приводят к временной утрате трудоспособности [6].

Авторами изучено влияние препарата Мелаксен® (Unipharm) на тяжесть предменструальных расстройств у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были изучены клинические особенности и гормональный статус женщин в возрасте $29,5 \pm 6,5$ года, обратившихся в 2018 г. в медицинский центр «Репродуктивное здоровье» (Челябинск). Пациентки с предменструальными расстройствами были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 25 женщин с предменструальными расстройствами умеренной степени, трудностями с засыпанием, расстройством ночного сна, которым в процессе лечения был рекомендован прием препарата Мелаксен® внутрь в дозе 1,5 мг в течение 2 мес 1 раз в сутки за 30–40 мин перед сном. 2-ю группу составили 25 пациенток с предменструальными расстройствами, не получавшие Мелаксен® (Unipharm). В контрольную группу были включены 20 женщин в возрасте $28,5 \pm 5,5$ года без предменструальных расстройств. Эффективность терапевтического воздействия Мелаксена оценивали с помощью анкет и дневников симптомов предменструального синдрома. Анкета содержала вопросы о жалобах (симптомы, испытываемые женщиной перед менструацией), возрасте появления симптомов, методах предшествующей терапии и их эффективности. Кроме того, при опросе проводилось активное выявление того или иного симптома. В процессе обследования уточнялись жалобы, анамнестические сведения, время менструации, регулярность менструального цикла, периодичность менструаций, их длительность, проводился гинекологический осмотр, осмотр невролога и психотерапевта. Для получения общеклинической картины и назначения лечения все женщины были проконсультированы терапевтом, проведены мониторинг АД, ЭКГ, исследование эндокринной системы с последующей консультацией врача-эндокринолога. Обязательно выполняли маммографию и (или) УЗИ молочных желез и получали консультацию маммолога.

Для оценки гинекологического здоровья пациенток производили гинекологический осмотр, кольпоскопию, УЗИ органов малого таза на 3–5-й день менструального цикла. Для оценки характера психических нарушений использовали сбор анамнестических данных, уточнение жалоб, их характера, сведений социально-трудового характера, данных о сопутствующих заболеваниях; просили пациенток описать психопатологические симптомы и синдромы, их динамику в процессе терапии. Контрольные исследования проводили до начала исследования и через 28 дней от начала менструального цикла. Для определения уровня го-

надотропинов, половых стероидных гормонов и пролактина использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа; исследование проведено в ООО «Лаборатория Гемотест» (ОГРН 1027709005642, лицензия №ЛО-50-01-009799 от 19.06.18). Реализация технологического процесса в ООО «Лаборатория Гемотест» отвечает требованиям международного стандарта менеджмента качества ISO: 15189:2007 и ISO: 9001:2015.

Оценка межгрупповых различий по количественным нормально распределенным показателям проводилась с использованием критерия Стьюдента; для сравнения межгрупповых различий качественных признаков применяли критерий χ^2 , двусторонний точный метод Фишера. Показатели считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$. Программное обеспечение – Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Роль мелатонина в патогенезе предменструального синдрома и вытекающие из патогенетических нарушений клинические проявления затрагивают прежде всего эмоциональную сферу.

Таблица 1
Содержание гонадотропина, половых стероидных гормонов и пролактина в крови у женщин с предменструальными расстройствами ($M \pm m$)

Показатель	Женщины с предменструальными расстройствами		Контрольная группа (n=20)
	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)	
ЛГ, МЕ/л	4,79±0,11	4,99±0,13	5,02±0,14
ФСГ, МЕ/л	5,28±0,21	5,09±0,31	4,86±0,34
Свободный тестостерон, пмоль/л	4,25±1,16	4,36±1,14	3,95±1,37
Пролактин, мМЕ/л	436,29±13,85	435,25±13,28	436,01±17,12
Эстрадиол, пмоль/л	539,42±17,18	529,45±18,82	437,80±17,36*
Прогестерон, нмоль/л	35,49±1,54	35,48±1,51	15,13±2,31*

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Как показали результаты исследования, у 17% женщин из 1-й группы в клинической картине заболевания присутствовали как психопатологические, так и вегетососудистые расстройства, поведенческие и физические предменструальные симптомы. Доминировал астенический синдром, в структуре которого достоверно чаще встречались плаксивость, эмоциональная лабильность, прерывистый и неглубокий сон, патологическая сонливость днем, повышенная утомляемость, общая слабость. Астенические симптомы обычно сочетались с депрессивными выска-



МЕЛАКСЕН 24

Помогает настроить «женские часы»



1 таблетка перед сном
3 месяца

Рег. № ПНД 5325/01 от 29.08.2008

- ✓ *Способствует адаптации женского организма при изменении биологических ритмов^{1,2}
- ✓ Помогает настроить женские биоритмы
- ✓ Способствует нормализации сна, улучшает самочувствие после пробуждения
- ✓ Не вызывает привыкания и зависимости



¹ И.В. Кузнецова, Д.И. Бурчаков. Возможности терапии климактерических симптомов с помощью препаратов мелатонина. Гинекология 17 (05) 2015.
² С.А. Левалко, Е.И. Боровкова. Возможности применения мелатонина для улучшения качества жизни пациенток с предменструальными и климактерическим синдромом. CONSILIUM MEDICUM 17(6) 2015.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таблица 2

Динамика клинических поведенческих и физических симптомов предменструальных расстройств на фоне приема препарата Мелаксен® (Unipharm) за период до начала исследования и через 28 дней; n (%)

Симптом	1-я группа – прием препарата Мелаксен® (n=25)		2-я группа – отсутствие приема препарата Мелаксен® (n=25)		Контроль (n=20)	
	до начала исследования	через 28 дней	до начала исследования	через 28 дней	до начала исследования	через 28 дней
Эмоциональная лабильность: раздражительность, плаксивость, неконтролируемая смена настроения	9 (36)	2 (8)*	10 (40)	10 (40)*	1 (5)	1 (5)
Агрессивное поведение или депрессивное состояние	10 (40)	3 (12)*	13 (52)	13 (52)*	1 (0)	1 (5)
Нарастающее чувство тревоги и напряжения	20 (80)	5 (20)*	21 (84)	21 (84)*	0 (0)	1 (5)
Ухудшение настроения, чувство безысходности и безнадежности	14 (56)	3 (12)*	16 (64)	9 (36)*	1 (5)	1 (5)
Снижение интереса к обычному укладу жизни, активности жизни	14 (56)	2 (8)*	15 (60)	9 (36)*	0 (0)	0 (0)
Быстрая утомляемость, слабость	17 (68)	4 (16)*	18 (72)	12 (48)*	1 (5)	1 (5)
Нагрубание и болезненность молочных желез	19 (79)	6 (24)*	18 (72)	14 (56)*	1 (5)	1 (5)
Расстройство ночного сна	25 (100)	3 (12)*	20 (75)	20 (75)*	1 (5)	1 (5)
Головная боль, отеки, суставная или мышечная боль	19 (76)	6 (24)*	18 (72)	14 (56)*	1 (5)	1 (5)

Примечание. * – здесь и в табл. 3: достоверность различий между группами; симптомы приведены в соответствии с Management of premenstrual syndrome. – Green-top Guideline, No. 48, BJOG.

званиями пациенток. Сенесто-ипохондрический синдром выявлялся у пациенток 1-й группы в 8,1% случаев и проявлялся многочисленными соматическими жалобами, которые носили сенестопатический оттенок, навязчивыми страхами за свое здоровье и жизнь, усиливавшимися в момент вегетативных кризов и в ночное время перед менструацией, нарушенным сном (в основном – частыми пробуждениями). Ипохондрическая симптоматика у пациенток, включенных в исследование, была достаточно стой-

кой, что отличало лиц с сенесто-ипохондрическим синдромом от больных с астеническим.

Частота тревожного синдрома непсихотического уровня составляла 4,9%. В состоянии пациенток 1-й группы доминировали чувство тревоги, страха за свою жизнь, трудность засыпания, ночной сон с кошмарными сновидениями. По содержанию эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови женщины с предменструальными расстройствами из 1-й и 2-й групп достоверно не отличались от женщин группы контроля (табл. 1),

Таблица 3

Динамика клинических поведенческих и физических симптомов предменструальных расстройств на фоне приема препарата Мелаксен® (Unipharm) за период до начала исследования и через 56 дней; n (%)

Симптом	1-я группа – прием препарата Мелаксен® (n=25)		2-я группа – отсутствие приема препарата Мелаксен® (n=25)		Контроль (n=20)	
	до начала исследования	через 56 дней	до начала исследования	через 56 дней	до начала исследования	через 56 дней
Эмоциональная лабильность: раздражительность, плаксивость, быстрая смена настроения	6 (24)	1 (8)*	11 (40)	11 (40)*	1 (5)	1 (5)
Агрессивное или депрессивное состояние	5 (20)	1 (4)*	13 (52)	13 (52%)*	1 (0)	1 (5)
Чувство тревоги и напряжения	15 (61)	3 (12)*	21 (84)	21 (84)*	0 (0)	1 (5)
Ухудшение настроения, чувство безысходности и безнадежности	11 (44)	3 (12)*	16 (64)	9 (36)*	1 (5)	1 (5)
Снижение интереса к обычному укладу жизни, активности жизни	10 (40)	3 (12)*	15 (60)	9 (36)*	0 (0)	0 (0)
Быстрая утомляемость, слабость	12 (48)	4 (16)*	18 (72)	12 (48)*	1 (5)	1 (5)
Нагрубание и болезненность молочных желез	12 (48)	2 (8)*	18 (72)	14 (56)*	1 (5)	1 (5)
Расстройство ночного сна	11 (44)	3 (12)*	16 (64)	9 (36)*	1 (5)	1 (5)
Головная боль, отеки, суставная или мышечная боль	10 (40)	5 (20)*	18 (72)	14 (56)*	1 (5)	1 (5)

что в целом согласуется с работами P. Schmidt и соавт., проведенными еще в 1991 г. [30].

Для коррекции симптомов предменструальных расстройств в 1-й группе был использован препарат Мелаксен®. Все пациентки переносили препарат хорошо, нежелательных явлений не выявлено. Данные о динамике поведенческих и физических симптомов предменструальных расстройств представлены в табл. 2, 3.

Назначение препарата Мелаксен® в дозе 1,5 мг на 28 дней показало эффективность и безопасность его применения в отношении влияния на когнитивные функции, уровень тревожности и субъективную оценку качества сна у пациенток с предменструальными расстройствами. На 28% снижалась эмоциональная лабильность: раздражительность, плаксивость, быстрая смена настроения, на 7% – агрессивное или депрессивное состояние, на 60% – чувство тревоги и напряжения, на 44% – ухудшение настроения с преобладающим ощущением чувства безысходности, на 48% уменьшалось снижение интереса к обычному укладу жизни, на 52% снизились показатели быстрой утомляемости, слабости и на 55% жалобы на нагрубание и болезненность молочных желез, на 88% – расстройства ночного сна, на 52% – головная боль, отеки, суставные или мышечные боли. Аналогичной была ситуация через 56 дней в отношении динамики таких показателей, как эмоциональная лабильность, чувство тревоги, снижение интереса к обычному укладу жизни и др. (см. табл. 3).

Таким образом препарат Мелаксен® (Unipharm) для коррекции предменструальных расстройств в дозе 1,5 мг за 30 мин до сна, принимаемый в течение 3 мес, переносился хорошо всеми обследуемыми, нежелательных явлений выявлено не было. Назначение препарата Мелаксен® в дозе 1,5 мг на 28 дней показало эффективность и безопасность его применения в отношении влияния на когнитивные функции, уровень тревожности и субъективную оценку качества сна у пациенток с предменструальными расстройствами. Препарат Мелаксен® в терапии и коррекции предменструальных расстройств может использоваться в дозе 1,5 мг за 30 мин до сна в течение 56 дней.

Литература/Reference

1. Бурчаков Д.И. Мелатонин-адаптоген женской репродуктивной системы // Эффективная фармакотерапия. – 2015; 5: 14–8 [Burchakov D.I. Melatonin – an Adaptogen for Female Reproductive System // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2015; 5: 14–8 (in Russ.)].
2. Гафарова Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии симптомов патологического климакса. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Казань, 2005 [Gafarova E.A. Klinicheskoe znachenie melatonina v razvitií simptomov patologicheskogo klimaksa. Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. Kazan', 2005 (in Russ.)].
3. Гизингер О.А., Осиков М.В., Огнева О.И. Роль мелатонина в устранении иммунных нарушений при экспериментальном десинхронозе // Врач. – 2014; 12: 73–6 [Gizinger O.A., Osikov M.V., Ogneva O.I. Role of melatonin in correcting immune disorders in experimental desynchronization under led lighting // Vrach. – 2014; 12: 73–6 (in Russ.)].

4. Михайлов, Б.В. Проблема депрессий в общесоматической практике // Международный медицинский журнал. – 2003; 34 (4): 22–7 [Mikhailov, B.V. Problema depressii v obshchesomaticheskoi praktike // Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal. – 2003; 34 (4): 22–7 (in Russ.)]

5. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А. Роль мелатонина в развитии климактерического синдрома у женщин и возможности применения мелатонина в лечении симптомов патологического климакса // РМЖ. – 2007; 15 (4): 266–9 [Mal'tseva L.I., Gafarova E.A. Rol' melatonina v razvitií klimaktericheskogo sindroma u zhenshchin i vozmozhnosti primeneniya melatonina v lechenii simptomov patologicheskogo klimaksa // RMZh. – 2007; 15 (4): 266–9 (in Russ.)].

6. Межеветинова Е.А., Прилепская В.Н. Предменструальный синдром // Гинекология. – 2005; 4: 23–6 [Mezhevetinova E.A., Prilep'skaya V.N. Predmenstrual'nyi sindrom // Ginekologiya. – 2005; 4: 23–6 (in Russ.)]

7. Осиков М.В., Гизингер О.А., Огнева О.И. Иммунотропные эффекты мелатонина при экспериментальном десинхронозе // Российский иммунологический журнал. – 2014; 8 (2–1): 119–22 [Osikov M.V., Gizinger O.A., Ogneva O.I. Immunotropnye efekty melatonina pri eksperimental'nom desinkhronoze // Rossiiskii immunologicheskii zhurnal. – 2014; 8 (2–1): 119–22 (in Russ.)].

8. Осиков М.В., Гизингер О.А., Огнева О.И. Иммунный статус и поведенческая активность при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения // Российский иммунологический журнал. – 2015; 9 (2–1): 301–3 [Osikov M.V., Gizinger O.A., Ogneva O.I. Immune status and behavioral activity in experimental desynchronoses under fluorescent lighting conditions // Rossiiskii immunologicheskii zhurnal. – 2015; 9 (2–1): 301–3 (in Russ.)].

9. Осиков М.В., Гизингер О.А., Огнева О.И. Механизм влияния мелатонина на иммунный статус при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения // Медицинская иммунология. – 2015; 17 (6): 517–24 [Osikov M.V., Gizinger O.A., Ogneva O.I. Mechanisms of melatonin effects upon immune state in experimental desynchronoses produced under the LED illumination conditions // Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya. – 2015; 17 (6): 517–24 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-6-517-524

10. Черток Н., Мамылина Н., Гизингер О. и др. Реоэнцефалографические показатели в постиммобилизационном периоде у женщин в постменопаузе с переломом лучевой кости // Врач. – 2016; 4: 63–8 [Rheoencephalographic indices in the post-immobilization period in postmenopausal women with a fracture of the radius // Vrach. – 2016; 4: 63–8 (in Russ.)].

11. Чистякова О.О. Мелатонин в терапии климактерических и психических расстройств // Казанский медицинский журнал. – 2005; 86 (1): 31–4 [Chistyakova O.O. Melatonin in treatment of climacteric and psychic disorders // Kazanskii meditsinskii zhurnal. – 2005; 86 (1): 31–4 (in Russ.)].

12. Яхно Н.Н. Отчет о клинической эффективности препарата «МЕЛАКСЕН» фирмы Unipharm-USA (США) при лечении инсомний // Лечащий врач. – 1999; 10: 34–7 [Yakhno N.N. Otchet o klinicheskoi effektivnosti preparata «MELAKSEN» firmy Unipharm-USA (SShA) pri lechenii insomnii // Lechashchii vrach. – 1999; 10: 34–7 (in Russ.)].

13. Boutin J., Audinot V., Ferry G. et al. Molecular tools to study melatonin pathways and actions // Trends Pharmacol. Sci. – 2005; 26 (8): 412–9.

14. Cutando A., López-Valverde A., Arias-Santiago S. et al. Role of melatonin in cancer treatment // Anticancer Res. – 2012; 32 (7): 2747–53.

15. Di Bella G., Mascia F., Gualano L. et al. Melatonin Anticancer Effects: Review // Int. J. Mol. Sci. – 2013; 14 (2): 2410–30.

16. Dong C., Yuan L., Dai J. et al. Melatonin inhibits mitogenic cross-talk between retinoic acid-related orphan receptor alpha (RORalpha) and ERalpha in MCF-7 human breast cancer cells // Steroids. – 2010; 75 (12): 944–51.

17. Dubocovich M., Rivera-Bermudez M., Gerdin M. et al. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors // Front. Biosci. – 2003; 8: 1093–108.

18. Espino J., Pariente J., Rodriguez A. Oxidative Stress and Immunosenescence: Therapeutic Effects of Melatonin [Electronic resource] // Oxid Med. Cell Longev. – 2012; Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549369/pdf/OXIMED2012-670294.pdf> (Date of access: 06.01.2019).

19. Galano A., Tan D., Reiter R. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination // J. Pineal. Res. – 2011; 51 (1): 1–16.

20. Garcia-Mauriño S., Pozo D., Carrillo-Vico A. et al. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production // Life Sci. – 1999; 65 (20): 2143–50.

21. Korkmaz A., Reiter R., Topal T. et al. Melatonin: An Established Antioxidant Worthy of Use in Clinical Trials // Mol. Med. – 2009; 15 (1–2): 43–50.

22. Lerner A., Case J., Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands // *J. Biol. Chem.* – 1960; 235: 1992–7.

23. Luchetti F., Betti M., Canonico B. et al. ERK MAPK activation mediates the antiapoptotic signaling of melatonin in UVB-stressed U937 cells // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009; 46 (3): 339–51.

24. Pandi-Perumal S., Trakht I., Srinivasan V. et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways // *Prog. Neurobiol.* – 2008; 85 (3): 335–53.

25. Paradies G., Petrosillo G., Paradies V. et al. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease // *J. Pineal Res.* – 2010; 48 (4): 297–310.

26. Pawlikowski M., Kolomecka M., Wojtczak A. et al. Effects of six months melatonin treatment on sleep quality and serum concentrations of estradiol, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and somatomedin C in elderly women // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2002; 23 (1): 17–9.

27. Roca A., Godson C., Weaver D. et al. Structure, characterization, and expression of the gene encoding the mouse Mel1a melatonin receptor // *Endocrinology.* – 1996; 137 (8): 3469–77.

28. Reppert S., Godson C., Mahle C.D. et al. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995; 92 (19): 8734–8.

29. Sudnikovich E., Maksimchik Y., Zabrodskaya S. et al. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007; 569 (3): 180–7.

30. Schmidt P., Nieman L., Grover G. et al. Lack of effect of induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1991; 324: 1174–9.

31. 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; 77 (4): 361–369.

32. Пешикова М.В., Жуковская Е.В., Долгушин И.И. Иммунологический дистресс при тяжелых инфекциях у детей // *Онкогематология.* – 2008; 3 (4): 64 [Peshikova M.V., Zhukovskaya E.V., Dolgushin I.I. Immunological distress in severe infections in children // *Oncohematology.* – 2008; 3 (4): 64 (in Russ.)].

EVALUATION OF THE EFFICACY OF EXOGENOUS MELATONIN IN THE COMBINATION THERAPY OF PREMENSTRUAL DISORDERS

Professor **O. Gizinger**¹, *Biol. Dr.*; **O. Romanenko**², *Candidate of Medical Sciences*

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk

²Reproductive Health Medical Center, Chelyabinsk

The paper analyzes the effects of Melaxen® (Unipharm) at a dose of 1.5 mg taken orally once daily 30–40 minutes before bedtime for one month on the severity of manifestations of premenstrual symptoms and sleep disorders. It is shown that Melaxen® can be recommended to treat and correct premenstrual disorders.

Key words: gynecology, melatonin, sleep disorders, menstrual cycle, premenstrual syndrome.

For citation: Gizinger O., Romanenko O. Evaluation of the efficacy of exogenous melatonin in the combination therapy of premenstrual disorders // *Vrach.* – 2019; 30 (3): 25–30. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-05>