

# Анализ информативности определения мелатонина при синдроме поликистозных яичников

Андреева Е.Н.<sup>1,2</sup>, Абсатарова Ю.С.<sup>1\*</sup>, Шереметьева Е.В.<sup>1</sup>, Деркач Д.А.<sup>1</sup>, Пономарева Т.А.<sup>1</sup>, Тюльпачов А.Н.<sup>1</sup>, Иоутси В.А.<sup>1</sup>, Ильин А.В.<sup>1</sup>, Мурватов К.Д.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

<sup>3</sup>Главный военный клинический госпиталь ВВ МВД РФ, г. Балашиха Московской области

**Введение.** Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – одна из наиболее распространенных эндокринных патологий среди женщин репродуктивного возраста. В последнее время среди ученых идет обсуждение роли мелатонина в патогенезе данного синдрома, т.к. есть доказательства его влияния на репродуктивную функцию и созревание яйцеклеток.

**Цель.** Изучить информативность определения мелатонина и его связь с сомнологическими нарушениями при СПЯ.

**Методы.** В исследовании участвовали 120 женщин в возрасте 17–35 лет: 60 пациенток с СПЯ и 60 женщин группы контроля. У участниц исследования проводился анализ уровня мелатонина в крови, в слюне и его метаболита в моче – 6-сульфатоксимелатонина. Для выявления расстройств сна было проведено анкетирование с помощью опросника балльной оценки субъективных характеристик сна.

**Результаты.** На основании анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна в группе СПЯ были выявлены расстройства сна (до 70% больных) независимо от индекса массы тела. У пациенток с СПЯ по сравнению с группой контроля были достоверно выше уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче, ночной уровень мелатонина в слюне (03.00) и мелатонина в крови независимо от индекса массы тела. При этом уровень мелатонина в фолликулярной жидкости был ниже у пациенток с СПЯ. Была обнаружена достоверная корреляция уровня мелатонина в крови и степени нарушения сна по данным анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, уровня мелатонина в слюне в 03.00 и уровня 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче ( $p=0,046$ ).

**Заключение.** СПЯ – полиэтиологичное заболевание, немаловажную роль в формировании и прогрессировании которого играет мелатонин. Взаимосвязь уровней этого гормона в различных биологических жидкостях организма говорит о его системном действии и непосредственном участии в регуляции репродуктивной функции женщин.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, мелатонин, гиперандрогения, циркадианный ритм.

## Analysis of the informativeness of melatonin evaluation in polycystic ovary syndrome

Andreeva E.N.<sup>1,2</sup>, Absatarova Yu.S.<sup>1\*</sup>, Sheremetyeva E.V.<sup>1</sup>, Derkach D.A., Ponomareva T.A., Tiulpakov A.N.<sup>1</sup>, Ioutsi V.A.<sup>1</sup>, Ilyin A.V.<sup>1</sup>, Murvatov K.D.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Main Military Clinical Hospital Russian Interior Ministry, Moscow region, Russia

**Background.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. Recently, the role of melatonin in the pathogenesis of this syndrome became widely discussed among the scientists, because there is an evidence of its impact on the reproductive function and maturation of oocytes.

**Aim.** To study a informativeness of melatonin determination and its relationship with sleep disorders in PCOS.

**Materials and methods.** The study involved 120 women aged 17–35 years: 60 patients with PCOS and 60 women without this disorder as controls. The level of melatonin in the blood, saliva and its metabolite in urine – 6 sulfatoximelatonin were analyzed. To identify sleep disorders survey was conducted using a questionnaire scoring subjective sleep characteristics.

**Results.** Sleep disorders based on subjective scoring profiles sleep characteristics were identified in PCOS group (up to 70% of patients) regardless of BMI. The level of 6-sulfatoximelatonin in urine, nocturnal melatonin levels in saliva (at 3:00 AM) and melatonin in the blood were significantly higher in patients with PCOS compared with the control group regardless of BMI. The level of melatonin in follicular fluid was lower in patients with PCOS. There was a significant correlation of melatonin levels in the blood and the degree of sleep disorders according to the questionnaire scoring subjective sleep characteristics, the level of melatonin in saliva at 3:00 AM and a 6-sulfatoximelatonin in daily urine ( $p = 0.046$ ).

**Conclusions.** PCOS is polyetiology disease, and an important role in the formation and progression in which plays melatonin. Correlation of levels of this hormone in different body fluids suggests its systemic action and direct involvement in the regulation of reproductive function.

*Keywords: polycystic ovary syndrome, melatonin, hyperandrogenism, circadian rhythm.*

\*Автор для переписки/Correspondence author – korsil2008@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET2016415-20

### Обоснование

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — одно из самых распространенных эндокринных заболеваний у женщин [1]. Пациентки чаще всего обращаются к врачу с проблемой нерегулярных менструаций, акне, гирсутизма и бесплодия. Частота синдрома, по данным разных авторов, от 17 до 35% женщин в популяции. Критериями диагностики являются клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении, ановуляция и поликистозные яичники по данным ультразвукового исследования (УЗИ) (для постановки диагноза достаточно 2 из 3 критериев). СПЯ — диагноз исключения, поэтому необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими эндокринными заболеваниями, имеющими схожую клиническую симптоматику [2].

Более чем 50% больных с СПЯ имеют ожирение по абдоминальному типу и инсулинорезистентность (ИР) [1]. Наряду с указанными патологиями часто обнаруживают дислипидемию и артериальную гипертензию — все эти состояния являются компонентами метаболического синдрома, которые в совокупности с гиперандрогенией могут приводить к серьезным последствиям: развитию сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии и раку эндометрия [1, 3].

Этиология и патогенез синдрома до сих пор точно не изучены. В настоящее время в центре внимания многих ученых находится мелатонин — гормон эпифиза, который, помимо регулирования цикла сон-бодрствование, имеет множество дополнительных, но не менее важных функций: он обладает иммуностимулирующим действием, регулирует репродуктивную функцию, участвует в фолликулогенезе [4–6]. Синтезируется этот гормон ночью в отсутствие света, падающего на сетчатку, днем же или при наличии искусственного освещения его продукция прекращается. Из клеток эпифиза мелатонин через кровь разносится по всему организму, попадая в том числе в фолликулярную жидкость яичников. Секретия мелатонина эпифизом имеет циркадианный ритм и характеризуется низким уровнем производства в течение дня и высокой продукцией в ночное время; максимальна она, как правило, в 2.00–4.00, в дальнейшем постепенно снижается. С 7–8 утра и до 20.00, в среднем, концентрация мелатонина в крови минимальна [7].

Помимо перечисленных функций, мелатонин играет роль антиоксиданта и нейтрализует свободные радикалы, уменьшая тем самым последствия окислительного стресса [8, 9]. Антиоксидантная способность мелатонина превосходит другие соединения, которые уменьшают окислительный стресс: маннитол, глутатион и витамин Е [10].

На сегодняшний день найдены доказательства того, что мелатонин синтезируется в яичниках, эндометрии

и плаценте, при этом продукция не зависит от фазы день-ночь [11]. Первое свидетельство о том, что гормон синтезируется непосредственно в яичнике, было предоставлено в 1997 г. Itoh M.T. и соавт. [12, 13]. С использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии были проанализированы экстракты яичников, полученные в течение дня от крыс *virgo*, в которых был идентифицирован мелатонин. Экспериментально Itoh M.T. и соавт. обнаружили, что и в яичниках человека также синтезируется этот гормон [13].

Стоит отметить, что концентрация мелатонина в фолликулярной жидкости по результатам исследований в три раза выше, чем в одновременно собранном образце крови [6]. По мере приближения овуляции уровень фолликулярного мелатонина повышается, хотя в общий кровоток он не попадает [14]. В эксперименте доказано, что концентрация этого гормона выше в жидкости крупных фолликулов, чем в небольших фолликулах, что позволяет предположить, что повышение его в преовуляторных фолликулах может способствовать овуляции. Вместе с фолликуло-стимулирующим гормоном мелатонин играет важную роль в созревании фолликула, обеспечивая его рост, что подтверждает факт повышения количества атретических фолликулов в яичниках после пинеалэктомии у крыс [15].

Одним из серьезных последствий СПЯ является бесплодие, требующее иногда применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Для женщин с бесплодием низкое качество ооцитов является общей и не поддающейся коррекции проблемой, которая приводит к неудачным попыткам экстракорпорального оплодотворения. Способность мелатонина улучшать состояние ооцитов и эмбрионов обнаружена на человеческих ооцитах при использовании его синтетического аналога в протоколах ВРТ [16].

Несмотря на высокое содержание в крови (обусловленное отрицательной обратной связью), о чем можно судить по высокому уровню основного метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина в моче, у пациенток с СПЯ концентрация мелатонина в яичниках может быть снижена по сравнению со здоровыми женщинами [9]. Повышенный уровень мелатонина усиливает секрецию и амплитуду импульса лютеинизирующего гормона, что, в свою очередь, нарушает процесс роста и созревания фолликулов.

Одним из факторов, ухудшающих метаболизм, могут быть нарушения сна, что подтверждается эпидемиологическими данными [17], а также экспериментальными исследованиями, в которых повторяющиеся ночи недостаточного сна снижали чувствительность к инсулину, без компенсаторной секреции инсулина у здоровых взрослых [18]. ИР, нарушение толерантности к глюкозе и другие изменения метаболических

DOI: 10.14341/OMET2016415-20

параметров встречаются при некоторых физиологических или патофизиологических состояниях, связанных со снижением уровня мелатонина в крови: старение, сахарный диабет, посменная работа и высокий уровень освещенности окружающей среды в ночное время [19, 20].

Достаточно распространенной патологией при СПЯ являются сомнологические нарушения [12]. Одним из негативных факторов, влияющих на качество сна у пациенток с СПЯ, может быть суточное колебание уровня сывороточного мелатонина. N. Shreeve и соавт. (2013 г.) было проведено исследование среди пациенток с СПЯ и здоровых женщин. На основании Питсбургского опросника и Эпвортской шкалы сна были проанализированы сомнологические характеристики каждой участницы, исследован гормональный спектр и определен 6-сульфатоксимелатонин в моче. В группе СПЯ был зарегистрирован более высокий процент «плохого сна» по данным самоотчетов по сравнению с контрольной группой. Женщины с СПЯ чувствовали себя более апатичными в течение дня вследствие «плохого сна» по сравнению с контрольной группой, эффективность их сна также была ниже [21]. В ночное время уровень 6-сульфатоксимелатонина был в 1,6 раза выше в группе СПЯ по сравнению с контрольной группой. Повышенный уровень мелатонина в ночное время в группе СПЯ потенциально может действовать в качестве акцептора свободных радикалов с учетом высокого уровня окислительного стресса, характерного для данных пациенток.

### Цель

Изучить информативность определения мелатонина и его связь с сомнологическими нарушениями при СПЯ.

### Методы

#### Дизайн исследования

В исследовании участвовали 60 пациенток с СПЯ в возрасте 17–35 лет. Диагноз СПЯ устанавливался на основании роттердамских критериев (2003) [82]. Группу контроля составили здоровые женщины (n=60) с регулярным менструальным циклом. У каждой участницы было получено информированное согласие на комплексное обследование.

В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) каждая группа была разделена на 2 подгруппы: 1 – ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup>, 2 – ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup>. Расчет величины ИМТ производился по формуле отношения массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах (кг/м<sup>2</sup>).

Каждая участница прошла анкетирование, клинико-анамнестическое и гормональное обследование.

Анкетирование пациенток проводилось на основании анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна (оценка времени засыпания и продолжительности сна, количества ночных пробуждений и сновидений, качества утреннего пробуждения). Нормальным считался сон при  $\geq$ 22 балла, 19–21 балл – пограничные значения, <19 баллов – сон нарушен [22].

У каждой участницы осуществлялся забор крови в 8.00 для определения концентрации мелатонина и инсулина. У пациенток, которым планировалось проведение электрокаутеризации яичников, выполнен забор фолликулярной жидкости во время операции (по возможности – из доминантного фолликула). В качестве группы контроля были набраны женщины, которым проводилась диагностическая лапароскопия по поводу трубного фактора бесплодия. Количественное определение мелатонина в сыворотке крови и фолликулярной жидкости проводилось с использованием высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии, состоящей из ультравысокоэффективного жидкостного хроматографа Perkin Elmer Flexar FX-15 и гибридного трехквартупольного масс-спектрометра с линейной ионной ловушкой AB Sciex QTrap 5500.

Также участницы исследования проводили самостоятельно в домашних условиях сбор слюны в контейнеры начиная с 7.00 каждые 4 ч в течение одних суток для определения концентрации мелатонина методом ELISA. Ночью забор проводился при минимальном освещении. Пациентки с СПЯ и здоровые женщины группы контроля осуществляли сбор суточной мочи, в которой в дальнейшем проводилось исследование уровня 6-сульфатоксимелатонина методом ELISA.

### Критерии соответствия

Критериями включения в группу обследованных стали: возраст – от 17 до 35 лет включительно; наличие нерегулярного менструального цикла; признаки поликистозных яичников по данным УЗИ; клинические признаки гиперандрогении; отсутствие какой-либо гормональной терапии в течение 6 месяцев накануне исследования; информированное согласие на комплексное обследование и лечение.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к предлагаемому лечению; наличие хронических экстрагенитальных заболеваний в стадии обострения и субкомпенсации; выявление острых и обострения хронических воспалительных заболеваний половых органов; наличие опухолевидных и опухолевых заболеваний половых органов.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Главного военного клинического госпиталя ВВ МВД РФ.

### Этическая экспертиза

Выписка из протокола № 9 Заседания Этического Комитета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ от 11.09.2013: планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть рекомендована для представления Ученому совету ФГБУ ЭНЦ.

### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0).

Таблица 1

Показатель	Характеристика больных с СПЯ и группы контроля в зависимости от ИМТ				p* 1–2	p** 1–3	p*** 2–4
	1 группа (n=30) Me [Min;Max]	2 группа (n=30) Me [Min;Max]	3 группа (n=30) Me [Min;Max]	4 группа (n=30) Me [Min;Max]			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,8 [26,6;34,6]	21,4 [19,2;22,4]	28,3 [26,1;30,6]	20,9 [20,0;22,8]	0,000	0,164	0,888
Возраст, лет	24 [21;28]	25 [23;28]	27 [23;31]	25 [24;26]	0,865	0,170	0,841
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, степень нарушения	20 [18;23]	20 [18;22]	22 [21;23]	22 [20;23]	0,93	0,04	0,01
Инсулин, мкЕ/мл	13,7 [8,3;23,7]	7,2 [5,2;9,1]	8,7 [6,7;11,0]	6,2 [5,0;8,6]	0,000	0,008	0,19
Мелатонин в крови, пг/мл	28,0 [14,5;34,6]	23,2 [9,4;33,6]	13,2 [7,8;21,1]	8,5 [4,4;13,5]	0,491	0,002	0,000
6-сульфатоксимелатонин в суточной моче, мкг/24 ч	39,75 [28,47;47,87]	30,14 [21,37;45,27]	15,96 [14,43;16,77]	17,57 [13,79;18,90]	0,169	0,000	0,009

\* сравнение 1 и 2 подгруппы, \*\* сравнение 1 и 3 подгруппы, \*\*\* сравнение 2 и 4 подгруппы

Таблица 2

Показатель	Сравнение показателей мелатонина в различных биологических жидкостях у больных с СПЯ и группы контроля		p
	1 группа СПКЯ (n=60) Me [Min;Max]	2 группа без СПКЯ (n=60) Me [Min;Max]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,0 [21,4;30,8]	23,3 [20,5;27,2]	0,205
Возраст, лет	25 [21,5;28,0]	25 [23;28]	0,347
Уровень мелатонина в слюне 03-00, пг/мл	29,10 [17,14;48,34]	11,47 [10,77;17,19]	0,019
6-сульфатоксимелатонин в суточной моче, мкг/24 ч	36,19 [26,53;47,16]	16,77 [13,79;18,90]	0,000
Мелатонин в фолликулярной жидкости, пг/мл	2,3 [1,4;4,4]	5,2 [3,8;13,8]	0,014
Мелатонин в крови, пг/мл	23,7 [11,6;33,6]	9,6 [5,4;15,5]	0,000

Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро-Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивались с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Учитывая небольшие объемы выборок и распределения, отличающиеся от нормального, были использованы непараметрические методы анализа данных. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену, а количественного и порядкового – по Кендаллу.

## Результаты

Группа пациенток с СПЯ и группа контроля не отличалась по возрасту и ИМТ. Средний возраст составил 25 лет.

По данным первичного анкетирования на основании анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна в группе пациенток с ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup> у 60% участниц были обнаружены отклонения в сомнологическом профиле (30,0% – явная патология и 30,0% – пограничные значения). В группе пациенток с ИМТ $<$ 25 кг/м<sup>2</sup> у 70% были выявлены сомнологические нарушения (26,7% – явная патология и 43,3% – пограничные значения). Пациентки с СПЯ достоверно отличались по сомнологическому профилю по сравнению со здоровыми женщинами (p $<$ 0,05).

Сравнительная характеристика больных СПЯ и группы контроля представлена в табл. 1 и 2.

Больные СПЯ и ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup> отличались более выраженной гиперинсулинемией, по сравнению с группой контроля соответствующей категории ИМТ, а также при сравнении с группой СПЯ и ИМТ $<$ 25 кг/м<sup>2</sup>. Была обнаружена достоверная обратная корреляция уровня инсулина и баллов по данным балльной анкеты субъективных характеристик сна (p=0,04), т.е. более высокая степень нарушений сна по данным анкетирования была взаимосвязана с более выраженной гиперинсулинемией.

У пациенток с СПЯ по сравнению с группой контроля были достоверно выше уровень 6-сульфаток-

симелатонина в моче, ночной уровень мелатонина в слюне (03.00) и мелатонина в крови. При этом уровень мелатонина в фолликулярной жидкости был ниже у пациенток с СПЯ. Достоверных различий по уровням мелатонина в слюне среди группы СПЯ и контроля в другие часы не найдено. Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче в группе пациенток с ИМТ $>$ 25 кг/м<sup>2</sup> достоверно был выше почти в 2,5 раза по сравнению с группой контроля аналогичного ИМТ, а в подгруппах с ИМТ $<$ 25 кг/м<sup>2</sup> – в 1,7 раза выше в группе больных. Пациенты с СПЯ в зависимости от ИМТ не отличались друг от друга по уровню мелатонина в крови.

Была обнаружена достоверная корреляция уровня мелатонина в крови и степени нарушения сна по данным анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна (p=0,04), уровня мелатонина в слюне в 03.00 и уровня 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче (p=0,01).

## Обсуждение

Для СПЯ характерна высокая степень активности окислительного стресса, который ухудшает созревание яйцеклеток, независимо от того, есть ли у пациенток избыточный вес или ожирение и метаболические нарушения [23]. Мелатонин, синтезированный яичниками, может поступать в фолликулярную жидкость. Основная часть мелатонина, обнаруживаемая в яичнике и преовуляторной фолликулярной жидкости, получена из кровотока. Вследствие ановуляции при СПЯ в овариальных фолликулах уменьшается поглощение мелатонина из кровотока и увеличивается количество атретических фолликулов и, следовательно, концентрация мелатонина в сыворотке может увеличиться вследствие развития обратной реакции на снижение концентрации в фолликулах [9].

Сниженная концентрация мелатонина в фолликулярной жидкости и повышенное ее значение в крови, по данным нашего исследования, говорят о развитой отрицательной обратной связи этих двух параметров. Понижение концентрации мелатонина в фоллику-

лярной жидкости у пациенток с СПЯ нарушает созревание фолликулов и приводит к ановуляции (один из основных критериев диагностики заболевания). Использование метода хромато-масс-спектрометрии повышает диагностическую точность, т.к. он позволяет определять ультранизкие концентрации веществ.

Следствием дефицита мелатонина в яичнике и его повышения в крови также является повышение 6-сульфатоксимелатонина в моче по принципу отрицательной обратной связи. При этом по данным нашего исследования ИМТ не оказывал значимого влияния на степень повышения гормона в крови и его метаболита в моче. Определение мелатонина в слюне в 03.00 имеет наибольшую диагностическую ценность, т.к. именно в это время продукция гормона максимальна. При этом в подтверждение механизма отрицательной обратной связи его превышение в 2,5 раза было характерно для пациенток с СПЯ.

С точки зрения ВРТ мелатонин является мощным фактором профилактики последствий окислительного стресса, особенно у женщин с СПЯ, у которых несмотря на высокие уровни антимюллерова гормона качество яйцеклеток низкое, поэтому в данной ситуации его использование является патогенетически обоснованным [16, 24].

Корреляция уровня мелатонина в ночной слюне и его метаболита в суточной моче свидетельствует о системном действии данного гормона у пациенток с СПЯ. Поэтому возможно для проведения диагностического поиска использовать неинвазивные методики определения мелатониндефицитного состояния, что может иметь преимущества у некоторых групп больных.

По данным Naqvi S. и соавт., чуть более одной трети пациенток с СПЯ (38%) отметили нарушенный ночной сон [25], что согласуется с результатами нашего исследования, при этом сомнологические расстройства ухудшают чувствительность тканей к инсулину. Нарушенный сон признан фактором риска развития ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и син-

дрома обструктивного апноэ сна у пациенток с СПЯ и расценивается как фактор риска смертности от всех причин. Диагностика и коррекция нарушений сна должны стать основой профилактики развития метаболического синдрома и улучшить качество жизни пациенток.

Корреляция уровня мелатонина в крови и степени сомнологических нарушений, по данным анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, позволяет использовать данную методику в комплексной диагностике больных, с учетом распространенности патологии сна у этой категории женщин.

### Заключение

Таким образом, СПЯ – полиэтиологичное заболевание, немаловажную роль в формировании и прогрессировании которого играет мелатонин. При СПЯ необходимо проводить скрининг сомнологических нарушений для комплексной оценки состояния пациенток. Использование возможности коррекции сомнологических и, как следствие, репродуктивных нарушений у пациенток с СПЯ с помощью синтетического аналога мелатонина позволит улучшить процесс созревания доминантного фолликула и развития полноценной яйцеклетки. Комбинированная терапия у пациенток с ановуляторным бесплодием существенно улучшит прогноз фертильности и позволит реализовать репродуктивную функцию.

### Дополнительная информация

#### Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении гранта Президента РФ №МК-7813.2015.7.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Литература

- Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-47. doi: 10.1093/humrep/deh098.
- Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3067-3073. doi: 10.1093/humrep/des232.
- Agez L, Laurent V, Guerrero HY, et al. Endogenous melatonin provides an effective circadian message to both the suprachiasmatic nuclei and the pars tuberalis of the rat. *J Pineal Res*. 2009;46(1):95-105. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00636.x.
- Geilswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*. 2010; 33:1605-1614.
- Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, et al. Melatonin and Reproduction Revisited. *Biol Reprod*. 2009;81(3):445-456. doi: 10.1095/biolreprod.108.075655.
- Dullo P, Chaudhary R. Short review of reproductive physiology of melatonin. *Pak J Physiol* 2009;5:46-8.
- Reiter R, Rosales-Corral S, Manchester L, Tan D-X. Peripheral Reproductive Organ Health and Melatonin: Ready for Prime Time. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(4):7231-7272. doi: 10.3390/ijms14047231.
- Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertil Steril*. 2009;92(1):328-343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.016.
- Lowes DA, Webster NR, Murphy MP, Galley HF. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):472-480. doi: 10.1093/bja/aes577.
- Tan D-X, Manchester LC, Hardeland R, et al. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res*. 2003;34(1):75-78. doi: 10.1034/j.1600-079X.2003.02111.x.
- Itoh MT, Ishizuka B, Kudo Y, et al. Detection of melatonin and serotonin N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase activities in rat ovary. *Mol Cell Endocrinol*. 1997;136(1):7-13. doi: 10.1016/s0303-7207(97)00206-2.
- Itoh MT. Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary. *Mol Hum Reprod*. 1999;5(5):402-408. doi: 10.1093/molehr/5.5.402.
- Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, Kato H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil Steril*. 2003;80(4):1012-1016. doi: 10.1016/s0015-0282(03)01008-2.
- Soares JM. Functional Melatonin Receptors in Rat Ovaries at Various Stages of the Estrous Cycle. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(2):694-702. doi: 10.1124/jpet.103.049916.

16. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res.* 2008;44(3):280-287. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x.
17. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;33(2):414-420. doi: 10.2337/dc09-1124.
18. Van Cauter E. Sleep disturbances and insulin resistance. *Diabet Med.* 2011;28(12):1455-1462. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03459.x.
19. Agil A, Rosado I, Ruiz R, et al. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2012;52(2):203-210. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x.
20. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(43):18664-18669. doi: 10.1073/pnas.1008734107.
21. Shreeve N, Cagampang F, Sadek K, et al. Poor sleep in PCOS; is melatonin the culprit? *Hum Reprod.* 2013;28(5):1348-1353. doi: 10.1093/humrep/det013.
22. Açmaz G, Albayrak E, Acmaz B, et al. Level of Anxiety, Depression, Self-Esteem, Social Anxiety, and Quality of Life among the Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Scientific World Journal.* 2013;2013:1-7. doi: 10.1155/2013/851815.
23. Kuşçu NK, Var A. Oxidative stress but not endothelial dysfunction exists in non-obese, young group of patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(5):612-617. doi: 10.1080/00016340902859315.
24. Tamura H, Nakamura Y, Terron M, et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol.* 2008;25(3):291-303. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.03.005.
25. Naqvi SH, Moore A, Bevilacqua K, et al. Predictors of depression in women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Women's Mental Health.* 2014;18(1):95-101. doi: 10.1007/s00737-014-0458-z.

### Информация об авторах [Authors Info]

Абсатарова Юлия Сергеевна, аспирант [Yulia S. Absatarova, postgraduate student]. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]. eLibrary SPIN: 2220-9464 Email: korsil2008@yandex.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., проф. [Elena N. Andreeva, ScD, prof.]. eLibrary SPIN: 1239-2937. Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, PhD] eLibrary SPIN: 9413-5136. Деркач Дмитрий Анатольевич [Dmitriy A. Derkach, MD]. Пономарева Татьяна Алексеевна [Tatiana A. Ponomareva, MD]. Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н., проф. [Anatoly N. Tyulpakov, ScD, prof.]. eLibrary SPIN: 8396-1798. Иоутси Виталий Алексеевич, к.м.н. [Vitaly A. Ioutsi, PhD] eLibrary SPIN: 9734-0997. Ильин Александр Викторович. [Alexander V. Ilyin, MD] eLibrary SPIN: 3182-5396. Мурватов Камолжон Джамолхонович, к.м.н. [Kamoljon D. Murvatov, PhD]

### Цитировать:

Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Шереметьева Е.В., и др. Анализ информативности определения мелатонина при синдроме поликистозных яичников // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т.13. — № 4 — С.15-20. doi: 10.14341/OMET2016415-20

### To cite this article:

Andreeva EN, Absatarova YuS, Sheremetyeva EV, et al. Analysis of the informativeness of melatonin evaluation in polycystic ovary syndrome. *Obesity and metabolism.* 2016;13(4):15-20. doi: 10.14341/OMET2016415-20