

Современные методы коррекции возрастных изменений в женском организме

© З.Ш. МАНАСОВА¹, Н.С. АНДРИУЦА¹, А.В. ЕРШОВ^{1, 2}, С.В. ЮРЕНЕВА³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена изучению процессов, протекающих в женском организме при «угасании» репродуктивной функции, характеризующихся физическими, эндокринными, психологическими перестройками, негативно влияющими на качество жизни. Отражена роль гормона шишковидной железы — мелатонина в развитии возрастных изменений женского организма. Изучены перспективы применения препарата на основе полипептидов эпифиза — «Пинеамина» и современных методов терапии в лечении патологических состояний, связанных с гормональным дисбалансом на фоне возрастных изменений репродуктивной системы или заболеваний, сопровождающихся преждевременной недостаточностью яичников. На основании проведенного анализа литературы можно сделать выводы о высокой эффективности и достоверной безопасности и целесообразности данных методов. Большой интерес представляет изучение эффективности комбинированного применения этих методов, что требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: гипостроения, атрофия влагалища, коллаген, эластин, мелатонин, пинеамин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Манасова З.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-3003-4362>

Андриуца Н.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5425-7707>

Ершов А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

Юренева С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Автор, ответственный за переписку: Ершов А.В. — e-mail: salavatprof@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Манасова З.Ш., Андриуца Н.С., Ершов А.В., Юренева С.В. Современные методы коррекции возрастных изменений в женском организме. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2025;?;90–96. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202501190>

Modern methods of correction of age-related changes in the female body

© Z.SH. MANASOVA¹, N.S. ANDRIUTSA¹, A.V. ERSHOV^{1, 2}, S.V. YURENEVA³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitology, Moscow, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article is devoted to the study of the processes occurring in the female body during the “extinction” of reproductive function, characterized by physical, endocrine, and psychological changes that negatively affect the quality of life. The role of the pineal gland hormone melatonin in the development of age-related changes in the body is reflected. The prospects of using a drug based on Pineamine polypeptides and modern laser therapy methods in the treatment of pathological conditions associated with hormonal imbalance due to age-related changes in the reproductive system or diseases accompanied by premature ovarian insufficiency have been studied. Based on the literature analysis, conclusions can be drawn about the high efficiency and safety of these methods. Of great interest is the study of the effectiveness of the combined use of these methods, which requires further research.

Keywords: hypostrogenia, vaginal atrophy, collagen, elastin, melatonin, pineamin.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Manasova Z.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3003-4362>

Andriutsa N.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5425-7707>

Ershov A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

Yureneva S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Corresponding author: Ershov A.V. — e-mail: salavatprof@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Manasova ZSh, Andriutsa NS, Ershov AV, Yureneva SV. Modern methods of correction of age-related changes in the female body. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2025;1:90–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202501190>

Согласно статистическим данным, в нашей стране продолжительность жизни женщин растет [1]. Данный факт обуславливает необходимость внедрения стратегий, позволяющих достичь баланса между увеличением общей продолжительности жизни и ее качеством [2, 3]. Поскольку продолжительность жизни женщин увеличивается, большинство из них вступают в менопаузу в 45–55 лет и проводят почти треть своей жизни в состоянии дефицита эстрогенов. Согласно данным литературы, во всем мире в 2020 г. количество женщин в постменопаузе составляло около 1 млрд, а по прогнозам специалистов к 2050 г. их численность достигнет 1,6 млрд [1]. В России число женщин, достигших перименопаузального и постменопаузального возраста превышает 21 млн [4]. Возрастное выключение функции яичников характеризуется серьезными перестройками в организме (физическими, эндокринными, психологическими), существенным образом влияющими на качество жизни женщин [5, 6].

Как правило, менопауза наступает в период от 45 до 55 лет [7], однако в ряде случаев симптомы дефицита женских половых гормонов появляются у женщин в возрасте до 40 лет. Причиной преждевременной менопаузы могут быть генетические, аутоиммунные, инфекционные (ВИЧ, паротит, цитомегаловирусная инфекция и др.) факторы. К ятрогенным причинам развития преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) относятся оперативные вмешательства на яичниках (резекция, овариоэктомия), химиотерапия и лучевая терапия, стресс [7, 8]. Менопауза неизбежно сопровождается «увяданием» организма вследствие угасания репродуктивной функции на фоне выраженного снижения уровня эстрогенов [9]. Гормональный дисбаланс в период менопаузы вызывает нарушение регуляции вегетативной нервной системы и развитие вазомоторных симптомов, перепадов настроения, нарушения сна, когнитивной дисфункции, потерю минеральной плотности кости и остеопороз, развитие симптомов со стороны мочеполовой системы, кожные изменения и другие состояния [9, 10].

Кожа одной из первых реагирует на изменения, происходящие в женском организме в менопаузальном периоде. Она не только представляет собой физический барьер, защищающий организм от воздействия окружающей среды [11], но и является эндокринным органом и органом-мишенью для таких гормонов, как эстрогены, андрогены и кортизол [12]. Эстрогены отвечают за гидратацию кожи, синтез гиалуроновой кислоты, коллагена и эластина, улучшают защитные свойства рогового слоя эпидермиса [13].

В период менопаузы происходит прогрессирующее снижение уровня концентрации эстрогенов, особенно 17 β -эстрадиола, что сопровождается изменениями эпидермиса, дермы и подкожных тканей [13]. Симптомы менопаузы, связанные с кожей и слизистыми оболочками, включают сухость и зуд, истончение и атрофию, формирование морщин и снижение тургора кожи, дряблость, плохое заживление ран и снижение кровоснабжения [12]. Патологические изменения строения зрелой кожи в эпидермисе характеризуются подавлением пролиферации кератиноцитов, что неизбежно влечет за собой истончение, а в дальнейшем и атрофию эпидермиса с нарушением барьерных свойств кожи и выраженной трансэпидермальной потерей воды [9]. В период менопаузы наблюдается быстрое снижение выработки коллагена и эластина в коже, усиливается дегенерация эластина, что клинически проявляется дряблостью кожи и увеличением количества морщин [9, 14].

Очень ярко демонстрирует проявления менопаузы генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), представляющий собой симбиоз аномального репродуктивного и соматического старения [15]. Симптомы ГУМС отмечаются у 40–57% женщин, вступивших в менопаузу. Атрофические процессы затрагивают все без исключения структуры малого таза: влагалище, мышцы тазового дна, уретру, мочевого пузырь, при этом наибольшую чувствительность к дефициту женских половых гормонов имеет слизистая оболочка влагалища [3, 16]. Дефицит эстрогенов приводит к изменениям в органах и тканях на гистологическом, биохимическом и функциональном уровнях [3, 15]. Установлено, что факторами, способствующими развитию атрофических процессов вульвовагинальной области, являются низкая физическая и сексуальная активность, отсутствие в анамнезе родов через естественные родовые пути, употребление алкоголя и наркотических средств [17].

ГУМС характеризуется сухостью влагалища, жжением, зудом, диспареунией, дискомфортом и кровянистыми выделениями при половом акте, дизурией, недержанием мочи, а также повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям органов малого таза [2]. Одним из основных составляющих ГУМС является вульвовагинальная атрофия, для которой характерно развитие сухости влагалища вследствие дефицита женских половых гормонов [3, 18]. Сухость слизистой оболочки влагалища может возникать как у женщин в перименопаузе, так и у женщин в постменопаузе, имеет прогрессирующее течение, сохраняется и усугубляется по мере старения организма [17].

Эпителий слизистой оболочки влагалища наряду с лактобациллярной микрофлорой в физиологических условиях является важной составляющей мукозального иммунитета, необходимого для защиты от патогенных микроорганизмов и избыточного роста условно патогенной микрофлоры [19]. Многослойный плоский эпителий слизистой оболочки влагалища непрерывно орошается цервиковагинальной жидкостью, которая является важным защитным фактором от колонизации патогенных микроорганизмов, а ее продукция является в существенной мере гормонально-зависимым процессом. В состав цервиковагинальной жидкости входят продукты жизнедеятельности эпителиоцитов, такие как муцины и антимикробные молекулы: липокаин, В-дефензин, элафин и секреторный лейкоцитарный ингибитор протеазы, а также иммуноглобулины А и G, продуцируемые плазмócитами [20].

Низкий уровень эстрогенов приводит к уменьшению размера клеток многослойного плоского эпителия влагалища, способствует снижению синтеза гликогена промежуточным слоем, сокращению количества лактобацилл вследствие ухудшения условий для их жизнедеятельности, повышению уровня pH, что, в свою очередь, делает эпителий влагалища уязвимым к травматизации, присоединению инфекции и хронизации воспалительного процесса [2, 20].

Помимо традиционной роли в развитии и поддержании женской репродуктивной системы эстрогены участвуют и в других важных процессах в организме, регулируя водно-солевой баланс, процессы костного ремоделирования, когнитивную функцию и состояние сердечно-сосудистой системы [21]. В настоящее время доказано, что эстрогены являются естественными эндогенными антиоксидантами [21, 22]. Снижение выработки эстрогенов в период перименопаузы и постменопаузы формирует системный прооксидантный фон [22].

В настоящее время перспективным направлением медицины является эстетическая гинекология. Для борьбы с возрастными изменениями женского организма в эстетической гинекологии применяют хирургические и нехирургические методы [23]. Областью воздействия современных методов эстетической гинекологии являются слизистая оболочка женских половых органов, соединительная и мышечная ткани. В клинической практике популярны такие методы, как лазерная терапия, инъекционные и нитевые методики, вульвовагинальное ремоделирование [24].

Лазерное воздействие используется при лечении ГУМС. В основе данного метода лежит косметологический подход, базирующийся на применении современных лазерных технологий вульвовагинального ремоделирования [23]. Лазерная терапия может быть эффективным и безопасным дополнением гормонозаместительной терапии при лечении ГУМС [25]. Ла-

зерная вагинальная терапия демонстрирует высокую эффективность в лечении вульвовагинальной атрофии [24, 26]. Кроме того, доказана эффективность и безопасность лазера в лечении неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи аногенитальной области [27]. Преимуществами лазерной терапии является возможность применения в амбулаторных условиях и высокая эффективность [16]. Применение лазерных методик способствует восстановлению эпителия слизистой оболочки влагалища. Лазерная терапия стимулирует функциональную активность фибробластов и увеличивает выработку коллагена I типа во внеклеточном матриксе. Под воздействием лазерного излучения происходит острое термическое повреждение тканей, развивается воспаление, которое сопровождается отеком, высвобождением химических медиаторов и усадкой коллагена. В последующем развивается фаза пролиферации, которая характеризуется реакцией фибробластов, формированием новых молекул дермального матрикса и коллагеновых волокон. Спустя 30–40 дней происходит ремоделирование тканей с формированием зрелых коллагеновых волокон, повышением их натяжения, развитием сосудов и формированием новых эластичных волокон [28]. Под действием лазерного излучения происходит ремоделирование и синтез коллагена, неоваскуляризация, расширение сосудов и образование эластина, что приводит к повышению плотности и эластичности тканей влагалища и уменьшению симптомов вагинальной атрофии [16, 29]. В настоящее время растет число исследований, доказывающих эффективность и безопасность лазерных технологий в лечении вагинальной атрофии [18, 25].

Наряду с лазерной терапией эффективными и безопасными методами в лечении ГУМС признаны RF-омоложение влагалища и карбокситерапия [24]. Так, например, в проспективном клиническом исследовании А.С. Саидовой и соавт. карбокситерапия проводилась 35 женщинам, находящимся в постменопаузальном периоде, с периодичностью один сеанс в неделю и длительностью 5 мин. После четырех процедур отмечен рост индекса вагинального здоровья на 30% ($p < 0,001$), а частота и интенсивность симптомов вульвовагинальной атрофии снизились почти на 50%, что свидетельствует о высокой эффективности данной терапии [30].

Параллельно с изучением ультрасовременных методик в гинекологии с каждым годом растет интерес ученых к изучению влияния гормона эпифиза (шишковидной железы) — мелатонина на женское репродуктивное здоровье, особенно при изучении аспектов овариального резерва и старения яичников [4]. На сегодняшний день доказано, что мелатонин играет важную роль в синхронизации различных репродуктивных процессов, включая половое созревание, функцию половых желез, зачатие, беременность и роды [31].

Влияние мелатонина на репродуктивную функцию женского организма происходит на протяжении всей жизни, при этом количество вырабатываемого гормона в различные возрастные периоды существенно различается [31–33]. В детском возрасте за счет высокого уровня мелатонина в крови блокируется запуск гипоталамической активности и начало пубертата, а снижение уровня мелатонина в возрасте 9–10 лет способствует уменьшению количества рецепторов в клетках гипофиза и инициации процесса полового созревания. Мелатонин и его рецепторы экспрессируются в гранулезных клетках фолликула и, как было показано, влияют на базальную продукцию прогестерона. В исследовании L. Fang и соавт. мелатонин повышал экспрессию StAR-пептида (*steroidogenic acute regulatory protein*) в культурах гранулезно-лютеиновых клеток человека, полученных от женщин, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения. StAR-пептид является транспортным белком, обеспечивающим доставку холестерина в митохондрии гранулезных клеток, он играет ключевую роль в инициации стероидогенеза фолликулами. В исследовании был показан стимулирующий эффект мелатонина на экспрессию StAR-пептида [46]. В другом исследовании, J. Bódis и соавт., также было показано прямое модулирующее действие мелатонина на базальную и стимулированную гонадотропином секрецию эстрадиола и прогестерона в гранулезных клетках. Наблюдаемый эффект может играть физиологическую роль в регуляции функции гранулезных клеток во время менструального цикла [47].

У женщин, достигших 45-летнего возраста, угасание репродуктивной функции сопровождается расстройством пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и одновременно приводит к снижению секреции эндогенного мелатонина [33]. Сообщается, что снижение антиоксидантной защиты у женщин в период менопаузы также связано с возрастными изменениями уровня эндогенного мелатонина в организме, выполняющего схожие с половыми гормонами физиологические функции [34]. Примерами потенциального влияния мелатонина на симптомы менопаузы являются нарушения сна, дисфорическое настроение и остеопороз [32].

В современном представлении мелатонин является не только ключевым нейрогормоном, регулирующим циркадные ритмы и антиоксидантную активность, но и универсальной молекулой с множеством других сложных биологических функций [35, 36].

Мелатонин и его метаболиты ограничивают окислительный стресс, удаляя токсичные активные формы кислорода, подавляя их образование и стимулируя выработку антиоксидантных ферментов. Кроме того, мелатонин также обладает противовоспалительным и антиапоптотическим действием [11].

В настоящее время доказано, что мелатонин является высокоэффективным гормоном, замедляющим старение кожи за счет увеличения выживаемости и уменьшения апоптоза кератиноцитов, фибробластов и лейкоцитов путем снижения уровня свободных радикалов и подавления апоптотических белков и продуктов перекисного окисления липидов [37].

Кожа является самым крупным органом человека, участвующим в экстрапинеальном синтезе мелатонина. Мелатонин автономно продуцируется в эпидермальных кератиноцитах или волосяных фолликулах, где участвует в передаче сигналов или высвобождается во внеклеточное пространство для регуляции аутокринной, паракринной или эндокринной сигнализации [37].

A.B. Lerner и соавт. обнаружили мелатонин как активную молекулу, которая оказывает мощное осветляющее действие на меланофоры земноводных. С тех пор мелатонин привлекает внимание дерматологов в качестве потенциального средства омолаживания, защиты от ультрафиолета, иммуномодуляции, борьбы с меланомой, стимуляции роста волос и борьбы с пигментацией [35].

Исследование T. Samra и соавт. доказывает, что мелатонин оказывает разностороннее омолаживающее действие на эпидермис и дерму стареющего человека. Авторами проведено исследование, посвященное изучению эффектов мелатонина на культивируемую в лабораторных условиях кожу век человека. С помощью количественного иммуногистохимического исследования авторы установили, что воздействие 200 мкМ мелатонина в течение 6 дней существенно снижало внутриэпидермальную активность способствующего старению сигнального пути mTORC1 и экспрессию белка MMP-1 в эпидермисе, при этом уровни трансмембранного коллагена 17A1, ключевой молекулы матрикса ниши стволовых клеток, количество которого снижается с возрастом, и митохондриальных маркеров значительно повышались. Авторы отмечают, что применение мелатонина значительно повышало экспрессию белка фибриллина-1 и способствовало улучшению структурной организации фибриллина, что указывает на улучшение структуры коллагеновых и эластичных волокон [38]. Современные данные свидетельствуют о том, что мелатонин и некоторые его метаболиты, снижая активность тирозиназы и стимулируя мембранные рецепторы мелатонина (MT1, MT2), подавляют меланогенез и пролиферацию меланоцитов [35].

Большое клиническое значение имеют иммуномодулирующие эффекты мелатонина [36]. Данное свойство мелатонина может быть полезно при использовании методов эстетической гинекологии, в частности при заживлении раневой поверхности в результате термического повреждения кожи и слизистой оболочки после лазерной терапии. Сообща-

ется, что мелатонин модулирует реакции врожденного иммунитета, повышает фагоцитоз, увеличивает количество **NK**-клеток и моноцитов и активирует их. Мелатонин улучшает регенерацию поврежденных тканей за счет увеличения активности **NO**-синтазы, циклооксигеназы, способствующих улучшению микроциркуляции слизистой оболочки [39]. В экспериментальном исследовании **T.R. de Souza** и соавт. показано, что местное применение мелатонина для лечения кожных ран у крыс с сахарным диабетом улучшало заживление ран, способствуя их более раннему заживлению, чем у животных контрольной группы, не получавших мелатонин. Авторы отмечают, что применение мелатонина сопровождалось более эффективным разрешением воспалительной фазы (в основном на 7-й день), а также более высокой степенью созревания тканей и интенсивным отложением коллагена [40].

В настоящее время применение мелатонина является одним из перспективных подходов к терапии климактерического синдрома и других состояний, связанных с дефицитом эстрогенов [41]. Так, в исследовании **Y. Li** и соавт. изучался лечебный эффект и механизм действия мелатонина у 128 женщин с ПНЯ. Через 6 мес лечения в группе женщин, получавших мелатонин, наблюдалось значительное снижение уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Также авторы отмечают существенное снижение уровня активных форм кислорода в плазме крови. По данным корреляционного анализа, уровень мелатонина в периферической крови отрицательно коррелировал с уровнем активных форм кислорода [42].

Антиоксидантный эффект мелатонина реализуется в условиях высоких концентраций, намного превышающих его концентрацию в сыворотке крови при наличии пиковых уровней в течение ночи, что создает предпосылки для поиска возможных стимуляторов эндогенного мелатонина [4], а также существенно ограничивает эффективность классического перорального использования мелатонина. По мнению ученых, одним из перспективных направлений может стать применение комплекса низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота [4]. В соответствии с представлениями о существенной роли эндогенного мелатонина в регуля-

ции функции репродуктивной системы был создан препарат на основе полипептидов эпифиза, восстанавливающих функциональную плотность пинеалоцитов, — «Пинеамин» [6]. «Пинеамин» способен восстанавливать функциональную плотность пинеалоцитов эпифиза, тем самым увеличивая продукцию эндогенного мелатонина [43, 44]. Эндогенный мелатонин играет значительную роль в регуляции функции репродуктивной системы, а именно в активации расположенных в гипоталамусе нейронов, синтезирующих гонадотропин-ингибирующий гормон, и тормозящем действии гонадолиберина на синтез ксиспептина в одноименных нейронах, входящих в группу **KNDy**-нейронов гипоталамуса [45].

Российскими исследователями представлены результаты многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований терапевтической эффективности и безопасности препарата «Пинеамин» при невроvegetативных и психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома у женщин [6, 44].

Таким образом, особенностью функционирования женской репродуктивной системы является ее постепенное прижизненное угасание, при этом данный процесс сопровождается симптомами со стороны различных органов и систем организма. Серьезной медико-социальной проблемой является влияние гормонального дисбаланса на кожу и слизистые оболочки. Симптомы ГУМС, среди которых сухость, зуд, жжение, диспареуния, вульводиния, контактные кровотечения, дизурические расстройства, сексуальная дисфункция, крайне негативно влияют на качество жизни, социальные отношения, сексуальную жизнь женщин. Учитывая актуальность проблемы, чрезвычайно важен поиск эффективных методов лечения данной категории пациентов. Анализ литературы показал, что перспективными направлениями в борьбе с возрастными изменениями органов малого таза являются современные методы эстетической гинекологии, а также препараты, стимулирующие секрецию эндогенного мелатонина. Большой интерес представляет изучение эффективности комбинированного применения этих методов, что требует проведения дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шишкова В.Н. Психоэмоциональные и вегетативные нарушения у женщин в пре-, пере- и постменопаузе. *Медицинский совет*. 2024; 18(12):70-76.
Shishkova VN. Psychoemotional and autonomic disorders in pre-, peri-, and postmenopausal women. *Meditsinskij sovet*. 2024; 18(12):70-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-269>
2. Тазина Т.В., Князева А.В., Бебнева Т.В. Современное решение проблемы вагинальной сухости. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2021; 4(3):250-253.
Tazina TV, Knyazeva AV, Bebnova TV. Modern solution to the problem of vaginal dryness. *Russkij meditsinskij zhurnal. Mat' i diya*. 2021; 4(3):250-253. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-250-253>

3. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Кlemente X.M., Никишов Н.Н., Крупникова Д.С., Гагаева Ю.А., Щерина А.В., Гулян Ж.И. Патогенез и патогенетическое лечение менопаузального генитоуринарного синдрома (обзор литературы). *Медицинский альманах*. 2020;3(64):6-14. Grechkanev GO, Motovilova TM, Klemente KhM, Nikishov NN, Krupinova DS, Gagaeva YuA, Shcherina AV, Gulyan ZhI. Pathogenesis and pathogenetic treatment of menopausal coronary syndrome (literature review). *Meditsinskij al'manakh*. 2020;3(64):6-14. (In Russ.).
4. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Нарушения мелатонинового статуса в гинекологической практике: патогенетические аспекты и терапевтические возможности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):48-53. Andreeva EN, Absatarova YuS. Melatonin status disorders in gynecological practice: pathogenetic aspects and therapeutic possibilities. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2022;22(6):48-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206148>
5. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:3-7. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003>
6. Прилепская В.Н., Богатова И.К., Радзинский В.Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. *Гинекология*. 2016;18(1):7-12. Prilepskaya VN, Bogatova IK, Radzinskij VE. New in the prevention and treatment of menopausal syndrome. *Ginekologiya*. 2016;18(1):7-12. (In Russ.).
7. Kamp E, Ashraf M, Musbahi E, DeGiovanni C. Menopause, skin and common dermatoses. Part 1: hair disorders. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(12):2110-2116. <https://doi.org/10.1111/ced.15327>
8. Li M, Zhu Y, Wei J, Chen L, Chen S, Lai D. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2023;26(2): 95-102. <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033>
9. Скурихина Н.В., Кунаева А.И., Шумкова Э.Н. Патогистологические особенности «увядающей кожи и методы их коррекции». *Медицина (Алматы)*. 2019;1(199):32-39. Skurixina N.V., Kunaeva A.I., Shumkova E'.N. Pathohistological features of "fading skin and methods of their correction". *Medicina (Almaty)*. 2019;1(199):32-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.31082/1728-452x-2019-199-1-32-39>
10. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1-15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>
11. Ma L-P, Liu M-M, Liu F, Sun B, Wang S-N, Chen J, Yu H-J, Yan J, Tian M, Gao L, Liu Q-J. Melatonin inhibits senescence-associated melanin pigmentation through the p53-TYR pathway in human primary melanocytes and the skin of C57BL/6 J mice after UVB irradiation. *J Mol Med (Berl)*. 2023;101(5):581-593. <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02301-y>
12. Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, Roó E, Vexiau-Robert D, Kerob D, Goldstein SR. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. *Climacteric*. 2022;25(5):434-442. <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2050206>
13. Мамонтова А.Г., Усольцева Е.Н., Писклакова Т.П., Лепихина Е.М., Никушкина К.В. Триггеры и маркеры старения кожного покрова женщин с климактерическим синдромом. *Медицинский совет*. 2021;21-2:86-92. Mamontova AG, Usoltseva EN, Pisklakova TP, Lepikhina EM, Nikushkina KV. Triggers and markers of skin aging in women with menopausal syndrome. *Meditsinskij sovet*. 2021;21-2:86-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2021-21-2-86-92>
14. Kamp E, Ashraf M, Musbahi E, DeGiovanni C. Menopause, skin and common dermatoses. Part 2: skin disorders. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(12):2117-2122. <https://doi.org/10.1111/ced.15308>
15. Кузнецова И.В. Вагинальная сухость и качество жизни у женщин зрелого возраста. *Consilium Medicum*. 2020;22(6):9-14. Kuznetsova IV. Vaginal dryness and quality of life in mature women. *Consilium Medicum*. 2020;22(6):9-14. (In Russ.).
16. Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Фомина-Нилова О.С. Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе. *Медицинский совет*. 2020;13:91-96. Tikhomirova EV, Balan VE, Fomina-Nilova OS. Methods of treatment of genitourinary syndrome at the present stage. *Meditsinskij sovet*. 2020;13:91-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2020-13-91-96>
17. Goncharenko V, Bubnov R, Polivka Jr J, Zubor P, Biringer K, Bielik T., Kuhn W, Golubnitschaja O. Vaginal dryness: individualised patient profiles, risks and mitigating measures. *EPMA J*. 2019;10(1):73-79. <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00164-3>
18. Benini V, Ruffolo AF, Casiraghi A, Degliuomini RS, Frigerio M, Braga A, Serati M, Torella M, Candiani M, Salvatore S. New Innovations for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy: An Up-to-Date Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6):770. <https://doi.org/10.3390/medicina58060770>
19. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Атрофический вагинит у пациенток репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(3):42-47. Dobrohotova YuE, Borovkova EI, Zaleskaya SA. Atrophic vaginitis in patients of reproductive age. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021;20(3):42-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-3-42-47>
20. Дрожжина М.Б. Влагалищная микробиота, иммунный ответ и некоторые передаваемые половым путем: механизмы взаимодействия и регуляции влагалищной экосистемы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(6):926-933. Drozhzhina MB. Vaginal microbiota, immune response and some sexually transmitted infections: mechanisms of interaction and regulation of the vaginal ecosystem. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(6):926-933. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202019061926>
21. Антимонова О.И., Галкина О.В., Морозкина С.Н., Шавва А.Г. Стероидные эстрогены как антиоксиданты. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Физика и химия*. 2012;3:79-95. Antimonova OI, Galkina OV, Morozkina SN, Shavva AG. Steroidal estrogens as antioxidants. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Fizika i khimiya*. 2012;3:79-95. (In Russ.).
22. Bourgonje AR, Abdulle AE, Al-Rawas AM, Al-Maqbali M, Al-Saleh M, Enriquez MB, Al-Siyabi S, Al-Hashmi K, Al-Lawati I, Bulthuis MLC, Mulder DJ, Gordijn SJ, van Goor H, Saleh J. Systemic Oxidative Stress Is Increased in Postmenopausal Women and Independently Associates with Homocysteine Levels. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):314. <https://doi.org/10.3390/ijms21010314>
23. Денисова А.А., Гранатович Н.Н. Современные методы, применяемые в эстетической гинекологии (краткий обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022;16(2):44-48. Denisova AA, Granatovich NN. Modern methods used in aesthetic gynecology (a brief review of the literature). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. Elektronnoe izdanie*. 2022;16(2):44-48. (In Russ.).
24. Борис Д.А., Тарнаева Л.А., Аполихина И.А., Соколова А.В., Свидзинская Н.В. Современные тренды эстетической гинекологии. *Женское здоровье и репродукция*. 2024;2(63):32-48. Boris DA, Tarnaeva LA, Apolixina IA, Sokolova AV, Svidzinskaya NV. Modern trends in aesthetic gynecology. *Zhenskoe zdorov'e i reproduksiya*. 2024;2(63):32-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/2712-8598-2024-2-4-zhzhir>
25. Саидова А.С., Аполихина И.А. Первый опыт применения инновационного диодного лазера для лечения генито-уринарного менопаузального синдрома у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2024;7:130-134. Saidova AS, Apolixina IA. The first experience of using an innovative diode laser for the treatment of genitourinary menopausal syndrome in women. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2024;7:130-134. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2024.173>
26. Бахтияров К.Р., Чилова Р.А., Сардарова Ш.Ш. Диагностика и современные методы лечения вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе. *Лечащий врач*. 2021;12:17-21. Bakhtiyarov KR, Chilova RA, Sardarova ShSh. Diagnosis and modern methods of treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Lechashchij vrach*. 2021;12:17-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.51793/os.2021.24.12.002>
27. Иконникова Е.В., Авагумян М.А. Возможности лазерных технологий в коррекции неопухолевой меланиновой гиперпигментации кожи аногенитальной области. *Медицинский алфавит*. 2019;1(7):94-99. Ikonnikova EV, Avagumyan MA. The possibilities of laser technologies in the correction of non-cancerous melanin hyperpigmentation of the skin of the anogenital region. *Meditsinskij alfavit*. 2019;1(7):94-99. (In Russ.). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7\(382\)-94-99](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-94-99)
28. Куликов И.А., Аполихина И.А., Геворкян Г.А. Фототермическая реконструкция тканей и применение фитостероидов в лечении генито-уринарного менопаузального синдрома. *Медицинский совет*. 2024;18(4):156-167.

- Kulikov IA, Apolikhina IA, Gevorkyan GA. Photothermal tissue reconstruction and the use of phytoestrogens in the treatment of genitourinary menopausal syndrome. *Meditsinskij sovet*. 2024;18(4):156-167. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-155>
29. Круглова Л.С., Суркичин С.И., Авин М. Использование лазерных технологий при генитоуринарном менопаузальном синдроме. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023;2:81-86. Kruglova LS, Surkichin SI, Avin M. The use of laser technologies in genitourinary menopausal syndrome. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2023;2:81-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202302181>
30. Саидова А.С., Сенча А.Н., Аполихина И.А. Карбокситерапия генитоуринарного менопаузального синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2020;5:113-121. Saidova AS, Sencha AN, Apolikhina IA. Carboxytherapy of genitourinary menopausal syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;5:113-121. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.113-21>
31. Хабаров С.В., Стерликова Н.А. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий* 2022;29(3):17-31. Khabarov SV, Sterlikova NA. Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij*. 2022;29(3):17-31. (In Russ.).
32. Greendale GA, Witt-Enderby P, Karlamangla AS, Munmun F, Crawford S, Huang M, Santoro N. Melatonin Patterns and Levels During the Human Menstrual Cycle and After Menopause. *J Endocr Soc*. 2020;4(11):115. <https://doi.org/10.1210/endo/bvaa115>
33. Петров Ю.А., Шелемех К.Е., Купина А.Д. Влияние мелатонина на репродуктивную систему в разные периоды жизни женщины. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021;2(85):26-31. Petrov YuA, Shelemekh KE, Kupina AD. The effect of melatonin on the reproductive system in different periods of a woman's life. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2021;2(85):26-31. (In Russ.).
34. Mineiro R, Cardoso MR, Pinheiro JV, Cipolla-Neto J, do Amaral FG, Quintela T. Overlapping action of melatonin and female reproductive hormones-Understand the impact in pregnancy and menopause. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2024;142:163-190. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2024.06.005>
35. Sevilla A, Chéret J, Slominski RM, Slominski AT, Paus R. Revisiting the role of melatonin in human melanocyte physiology: A skin context perspective. *J Pineal Res*. 2022;72(3):12790. <https://doi.org/10.1111/jpi.12790>
36. Центерадзе С.Л., Полужтов М.Г. Клинические аспекты применения препаратов мелатонина. *Медицинский совет*. 2021;10:80-84. Tsenteradze SL, Poluektov MG. Clinical aspects of the use of melatonin preparations. *Meditsinskij sovet*. 2021;10:80-84 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-80-84>
37. Соболевская И.С., Зыкова О.С., Мяделец О.Д. Роль мелатонина в физиологии и патологии кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(60):116-123. Sobolevskaya IS, Zyкова OS, Myadelets OD. The role of melatonin in the physiology and pathology of the skin. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(60):116-123. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201817061116>
38. Samra T, Gomez-Gomez T, Linowiecka K, Akhundlu A, Lopez de Mendoza G, Gompels M, Lee WW, Gherardini J, Chéret J, Paus R. Melatonin Exerts Prominent, Differential Epidermal and Dermal Anti-Aging Properties in Aged Human Eyelid Skin *Ex Vivo*. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15963. <https://doi.org/10.3390/ijms242115963>
39. Осиков М.В., Симонян Е.В., Агеева А.А., Федосов А.А. Перспективы локального применения мелатонина для коррекции иммунного статуса при термической травме. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;1:97. Osikov MV, Simonyan EV, Ageeva AA, Fedosov AA. Prospects of local application of melatonin for correction of immune status in thermal injury. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;1:97. (In Russ.).
40. de Souza TR, Rocha VL, de Castro Nunes Rincon G, de Oliveira Junior ER, Celes MRN, Lima EM, Amaral AC, Miguel MP, de Menezes LB. Topical application of melatonin accelerates the maturation of skin wounds and increases collagen deposition in a rat model of diabetes. *J Tissue Viability*. 2022;31(4):606-613. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2022.07.015>
41. Брюхина Е.В., Мамонтова А.Г., Усольцева Е.Н. Применение мелатонина при лечении менопаузального метаболического синдрома. *Клиническая медицина*. 2018;96(3):208-212. Bryukhina EV, Mamontova AG, Usoltseva EN. The use of melatonin in the treatment of menopausal metabolic syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;96(3):208-212. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-208-212>
42. Li Y, Liu H, Sun J, Tian Y, Li C. Effect of melatonin on the peripheral T lymphocyte cell cycle and levels of reactive oxygen species in patients with premature ovarian failure. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(6):3589-3594. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3833>
43. Юренина С.В., Иванец Т.Ю., Ермакова Е.И., Аверкова В.Г. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат Пинеамин, у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):86-94. Yureneva SV, Ivanets TYu, Ermakova EI, Averkova VG. Results of an open comparative randomized controlled clinical trial of the use of combination therapy, including the drug Pineamine, in postmenopausal women. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(2):86-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush2020020186>
44. Ярмолинская М.И., Татарова Н.А., Касян В.Н., Петросян А.С. Эффективность негормональной терапии в лечении женщин климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(2):91-101. Yarmolinskaya MI, Tatarova NA, Kasyan VN, Petrosyan AS. The effectiveness of non-hormonal therapy in the treatment of women with menopausal syndrome. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(2):91-101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush2021020191>
45. Юренина С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):43-48. Yureneva SV, Averkova VG. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18(5):43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>
46. Fang L, Li Y, Wang S, Yu Y, Li Y, Guo Y, Yan Y, Sun Y. Melatonin induces progesterone production in human granulosa-lutein cells through upregulation of StAR expression. *Aging (Albany NY)*. 2019 Oct 16;11:9013-9024. <https://doi.org/10.18632/aging.102367>
47. Bódis J, Koppán M, Kornya L, Tinneberg HR, Török A. Influence of melatonin on basal and gonadotropin-stimulated progesterone and estradiol secretion of cultured human granulosa cells and in the superfused granulosa cell system. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;52(3):198-202. <https://doi.org/10.1159/000052973>

Поступила

Received

Принята к печати

Accepted