

МЕЛАТОНИН – КЛЮЧ К АДАПТАЦИИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Е. Брюхина, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Усольцева, кандидат медицинских наук
Южно-Уральский государственный медицинский университет,
Челябинск
E-mail: elena-usoltseva@yandex.ru

Изучена эффективность гормона эпифиза мелатонина в лечении климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, менопауза, климактерический синдром, сон.

Климактерический синдром можно рассматривать с биоритмологической позиции как процесс дезадаптации организма женщины в период сложной гормональной перестройки [1]. Гормон эпифиза мелатонин играет в этом ведущую роль. Известно, что днем концентрация мелатонина в сыворотке крови остается низкой (10–20 пг/мл), но в ночное время она заметно увеличивается (80–120 пг/мл), причем становится максимальной в период от полуночи до 3–5 ч утра.

Секреция мелатонина обычно начинается в 9 ч вечера и прекращается в 7–9 ч утра. В моче обнаруживаются метаболиты мелатонина: 6-сульфатоксимелатонин (80–90%) и 6-гидроксиглукуронид (10–20%), которые соответствуют циркадному ритму, очень близкому ритму самого мелатонина [2].

В секреторной активности эпифиза выделяют 3 периода: 1-й – период максимальной секреции мелатонина – приходится на детский возраст; 2-й период – отмечается в 11–14 лет, когда снижение продукции мелатонина эпифизом «запускает» гормональные механизмы полового созревания; 3-й период связан с наступлением менопаузы: резкое снижение уровня мелатонина наблюдается в период от 45 до 60 лет. По мере старения снижаются не только базальный уровень, но и пики секреции мелатонина [3].

Мелатонин обладает важными биологическими эффектами: регулирует циркадные ритмы сна и бодрствования; влияет на процессы адаптации при смене часовых поясов; повышая содержание γ -аминонасыщенной кислоты и уровень серотонина в центральной нервной системе (ЦНС), оказывает антидепрессивный эффект, а мощное антиоксидантное свойство обеспечивает защиту от роста опухолей [4]. Есть основания полагать, что основную роль в геропротективном действии мелатонина играют его нормализующее влияние на циркадианные ритмы, а также антиоксидантные возможности, влияние на апоптоз и пролиферативную активность тканей и иммуномодулирующий эффект [5]. Под воздействием мелатонина снижаются выработка гонадотропинов и чувствительность гипофиза к ним, что блокирует патологические процессы пролиферации в женской репродуктивной системе [6].

Одним из новых подходов к терапии климактерического синдрома является применение лекарственных препаратов мелатонина. Это обусловлено как перечисленными уникальными свойствами мелатонина, так и тем, что он регулирует функцию желез внутренней секреции, в том числе улучшает функцию щитовидной железы (ЩЖ); позитивно влияет на жировой и углеводный обмен, уменьшая таким образом риск развития атеросклероза, участвует в гормональной регуляции артериального давления, снижая выброс адренокортикотропного гормона, продукцию норадреналина, вазопрессина и ренина. Существуют данные о положительном влиянии мелатонина на костный обмен, что также немаловажно в связи с высоким риском развития остеопороза у женщин в период менопаузы. Важную роль играет антиканцерогенное действие мелатонина. Некоторые исследователи предлагают использовать препараты мелатонина как первую ступень лечения климактерических расстройств еще до начала менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [1].

Такой подход к лечению климактерического синдрома в России недостаточно изучен и интересен с практической точки зрения.

Целью нашего исследования было изучение эффективности гормона эпифиза мелатонина в лечении климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.

Критериями включения в исследование являлись: письменное информированное согласие на участие в проекте, период естественной или хирургической постменопаузы, возраст до 65 лет, а критериями исключения – отказ от участия в исследовании; возраст старше 65 лет; прием МГТ.

Нами на базе женских консультаций ГКБ №1 и №5 (Челябинск) обследованы женщины (n=31) в периоде постменопаузы (средний возраст обследованных – 53,5±4,1 года). У большинства женщин была естественная менопауза, которая наступила в среднем в 52 года (от 49 до 55 лет). Хирургическая менопауза выявлена у 6 (19,4%) больных.

Менархе у обследованных отмечено с 13,1±1,5 года, при этом нарушения менструального цикла в анамнезе выявлены у 18 (58,1%) пациенток (дисменорея, гиперполименорея). У каждой женщины было до 5 беременностей (в среднем – 4), из которых 1–2 закончились родами.

Методы исследования включали заполнение специальной клинической карты, которая содержала медико-социальные данные. Определение метаболита мелатонина – 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) в моче проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (оборудование – ИФА-Ридер Sunrise, США; реактив Bühlmann 6-sulfatoxymelatonin Elisa, Швейцария). Среднюю порцию мочи брали трижды (перед сном – в 23 ч, ночью – с 2 до 3 ч и утром – в 6 ч). В исследовании применяли тест-опросник С. Dalle (Франция) на дефицит мелатонина, в котором есть вопросы о качестве сна. Тяжесть климактерического синдрома оценивали с помощью моди-

фицированного менопаузального индекса Куппермана; дополнительно пациентки отмечали выраженность приливов и потливости (по количеству баллов на визуальной аналоговой шкале (ВАШ): 0 – полное отсутствие симптома, 10 баллов – максимальная степень).

Статистическая обработка данных осуществлена с помощью программы Statistica 6.0 с определением вида распределения признаков: при правильном распределении средние величины описывали в виде среднего и стандартного отклонения, при отличном от нормального – с помощью медианы и интерквартильного размаха от 25-го до 75-го перцентиля. Значение р определяли с помощью t-критерия Стьюдента для связанных групп.

При изучении анамнеза установлено, что большинство пациенток с целью контрацепции применяли внутриматочные средства (19), реже – презервативы (12), в том числе комбинированные оральные контрацептивы кратковременно использовали только 4 обследованных. Среди гинекологических заболеваний обращает на себя внимание высокая частота миомы тела матки – 18 (58,1%); у каждой 2-й пациентки были доброкачественные заболевания молочных желез и воспалительные заболевания органов малого таза. Патология шейки матки выявлена у 13 (41,9%) пациенток, аденомиоз, гиперплазия эндометрия и кисты яичников в анамнезе – у 6 (19,4%), опухоли яичников – у 4 (12,9%) женщин. Из соматических заболеваний (рис. 1) наиболее частыми были ГБ и заболевания ЖКТ, затем следовали другие ССЗ (аритмия, стенокардия и пр.), ОХ и патология ЩЖ. Реже встречались заболевания ЦНС, варикозная болезнь нижних конечностей и заболевания глаз.

Все пациентки жаловались на климактерические симптомы: модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) составил 24,9±8,1 балла, что соответствовало легкой степени расстройства. Нейровегетативные симптомы (10,7±3,7 балла) были менее выраженными, чем обменно-эндокринные и психоэмоциональные (21,1±7,6 балла). Выявленность приливов соответствовала умеренной степени (6,5±2,7 балла), потливость беспокоила пациенток несколько меньше (5,9±3,8 балла).

Масса тела у обследованных была избыточной (в среднем 75,3±10,5 кг); индекс массы тела составил 28,6±3,9. Со-

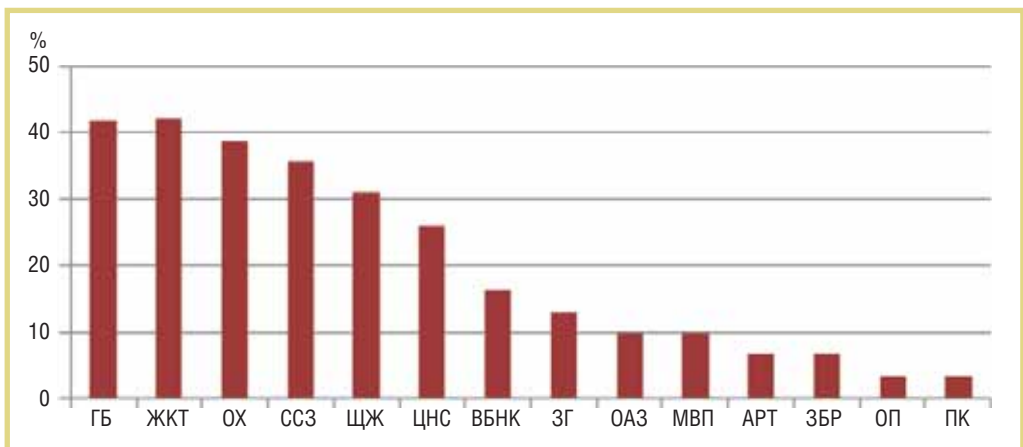


Рис. 1. Структура соматических заболеваний у пациенток: ГБ – гипертоническая болезнь, ЖКТ – заболевания желудочно-кишечного тракта, ОХ – остеохондроз позвоночника, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЩЖ – патология щитовидной железы, ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей, ЗГ – заболевания глаз, ОАЗ – остеоартроз, МВП – патология почек и мочевыводящих путей, АРТ – артрит, ЗБР – заболевания бронхов, ОП – остеопороз, ПК – переломы костей

отношение окружности талии и бедер оказалось несколько выше нормы ($0,81 \pm 0,06$). В раннем постменопаузальном периоде прибавка массы тела составила в среднем 4 кг (от 0 до 8 кг).

При исследовании с помощью тест-опросника на дефицит мелатонина установлено, что его уровень у пациенток с климактерическим синдромом начал снижаться и составил $7,7 \pm 2,5$ балла, при этом концентрация 6-СОМТ в вечерней порции мочи оказалась крайне низкой – 1,88 нг/мл (от 1,08 до 5,34 нг/мл), ночью – 6,36 нг/мл (от 2,34 до 16,04 нг/мл) и ранним утром отмечено умеренное повышение данного показателя – до 25,71 нг/мл (от 15,51 до 32,03 нг/мл). Однако в литературе мы не нашли норм (тем более региональных) уровня 6-СОМТ мочи у женщин.

Содержание фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов соответствовало периоду постменопаузы: соответственно $70,13 \pm 40,46$ и $35,40 \pm 14,23$ мМЕ/мл, эстрадиола сыворотки крови было невысоким – $49,75 \pm 17,04$ пмоль/л.

Все женщины получали гормон эпифиза – мелатонин (по 3 мг/сут за 30–40 мин до сна). Через 1 мес терапии зарегистрировано статистически значимое снижение ММИ с $24,9 \pm 8,1$ до $16,6 \pm 8,8$ балла ($p=0,013$), через 3 мес – до $13,2 \pm 6,3$ баллов ($p=0,001$). Статистически значимыми были и изменения нейровегетативных симптомов при монотерапии мелатонином: через 1 мес показатели снизились с $13,8 \pm 5,0$ до $10,1 \pm 5,5$ балла ($p=0,002$), через 3 мес – до $8,2 \pm 4,0$ балла ($p<0,001$). Обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы в ходе наблюдения имели тенденцию к уменьшению (соответственно $11,1 \pm 6,4$; $6,5 \pm 3,9$ и $5,2 \pm 3,3$ балла).

Выраженность таких проявлений, как приливы и потливость, имели тенденцию к редукции (данные ВАШ) к концу лечения (рис. 2).

Значения 6-СОМТ мочи у пациенток на фоне лечения мы не оценивали, однако по данным тест-опросника на дефицит мелатонина, включающего вопросы о качестве сна, выявлено статистически значимое улучшение мелатонинового статуса у женщин через 1 мес ($p=0,005$) и 3 мес ($p<0,001$ лечения) (рис. 3).

При оценке антропометрических данных выявлена тенденция к снижению массы тела пациенток в процессе лечения – до $72,3 \pm 8,9$ кг через 3 мес наблюдения ($p>0,05$).

Анализируя результаты проведенного исследования, прежде всего следует отметить неблагоприятный соматический фон и проблемы, связанные с гинекологической

сферой, у женщин, достигших менопаузы. У большинства пациенток были ГБ и заболевания ЖКТ, часто встречалась другая сердечно-сосудистая патология (аритмия, стенокардия и пр.), что соответствует данным литературы о структуре соматической патологии у женщин в этом критическом возрасте [7]. Распространены были также проблемы, связанные с гиподинамией (в частности, остеохондроз позвоночника). Патология ШЖ значительно влияет на течение климактерического периода; она нередко встречалась у обследованных.

Одним из следствий нерационального репродуктивного поведения была высокая распространенность миомы тела матки у обследованных пациенток, воспалительных заболеваний органов малого таза, патологии шейки матки и молочных желез. В результате каждая 5-я женщина подверглась хирургическому лечению гинекологических заболеваний, что привело к менопаузе.

У всех пациенток диагностирован климактерический синдром легкой степени тяжести, однако нейровегетативные симптомы были выражены в 2 раза меньше, чем обменно-эндокринные и психоэмоциональные. Действительно, дополнительная оценка выраженности приливов и потливости с помощью ВАШ позволила установить, что хотя нейровегетативные симптомы возникали не более 10 раз в сутки, по интенсивности они соответствовали 5,9–6,5 балла, т.е. были умеренными. Именно этот факт повлиял на решение пациенток обратиться к специалисту и начать предложенную терапию.

Кроме того, большинство женщин беспокоили прибавка массы тела в течение менопаузы (в среднем на 4 кг) и несколько превышавшее норму соотношение окружности талии и бедер, что в целом свидетельствовало о дефиците половых стероидов.

Уточнение качества сна с помощью тест-опросника на дефицит мелатонина косвенно показало, что уровень мелатонина у пациенток с климактерическим синдромом начал снижаться.

Отечественными учеными установлено [8], что уровень 6-СОМТ в суточной моче при тяжелом климактерическом синдроме составляет $35,09 \pm 3,5$ нг/мл, при среднетяжелом – $44,01 \pm 7,92$ нг/мл и при легком – $45,91 \pm 12,42$ нг/мл (т.е. в 1,7 раза ниже, чем у здоровых женщин). Однако в данном исследовании нас интересовал не только уровень 6-СОМТ при климактерическом синдроме, но и циркадность его секреции.

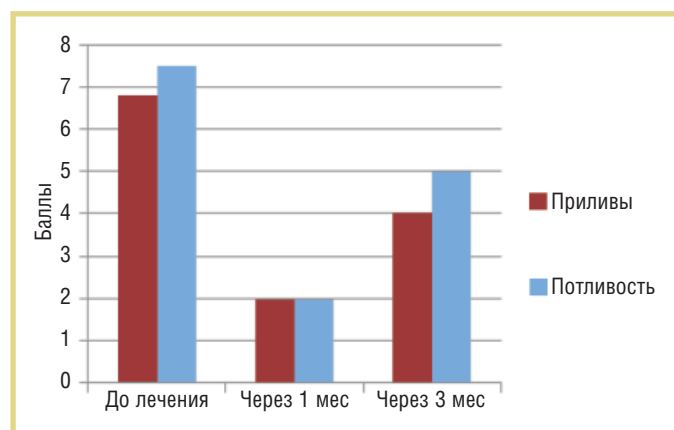


Рис. 2. Выраженность приливов и потливости (по ВАШ) у обследованных на фоне лечения мелатонином

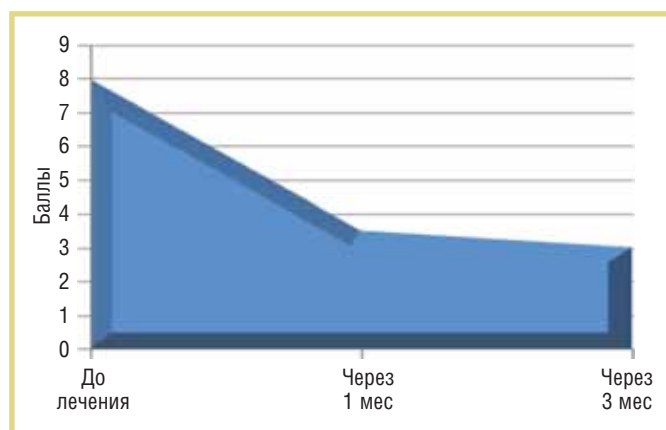


Рис. 3. Значения теста-опросника на дефицит мелатонина в процессе лечения

Мы считаем, что концентрация 6-СОМТ в вечерней порции мочи была у обследованных крайне низкой – 1,88 нг/мл (от 1,08 до 5,34 нг/мл), что вполне соответствует циркадному ритму секреции мелатонина. Однако между 2 и 3 ч ночи мы не обнаружили максимального подъема его уровня – было лишь небольшое повышение до 6,36 нг/мл (от 2,34 до 16,04 нг/мл). Возможно, это связано с тем, что измеряли не уровень мелатонина сыворотки крови, а его метаболит в моче, максимальная концентрация которого в содержимом мочевого пузыря достигается спустя определенное время. Ранним утром отмечалось умеренное повышение 6-СОМТ – до 25,71 нг/мл (от 15,51 до 32,03 нг/мл), что в 1,8 раза меньше, чем установленное Л.И. Мальцевой и соавт. [8] в суточной порции мочи при легко протекающем климактерическом синдроме у женщин в перименопаузе. Однако региональных норм содержания 6-СОМТ у женщин в периоде постменопаузы мы не обнаружили.

При оценке результатов терапии препаратом мелатонина необходимо обратить внимание на статистически значимое снижение ММИ и особенно на выраженность нейровегетативных симптомов, в то время как обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы имели лишь тенденцию к редукции. В то же время обращает на себя внимание тенденция к снижению интенсивности приливов и потливости по ВАШ при статистически значимом улучшении показателей сна на фоне восполнения дефицита мелатонина. По современным представлениям, нарушения сна являются одним из компонентов нейровегетативных расстройств.

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что препарат эпифиза – мелатонин эффективно купирует климактерический синдром и улучшает качество сна пациенток, тем самым обеспечивая процессы адаптации в женском организме при климактерическом синдроме.

Литература

1. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин / СПб: Система, 2008; 44 с.
2. Karasek M., Winczyk K. Melatonin in human // J. Physiol. Pharmacol. – 2006; 57 (5): 19–39.
3. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования // Успехи современной биологии. – 1993; 113 (6): 752–62.
4. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Влияние измененного фотопериодизма северного региона на биологические ритмы человека в норме и патологии. Руководство по хронобиологии и хрономедицине / М., 2012; с. 119–36.
5. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. / СПб: Наука, 2008; Т. 2: 434 с.
6. Анисимов В.Н. Мелатонин – роль в организме, применение в клинике / СПб: Система, 2007; 40 с.
7. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник / Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006; 848 с.
8. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А., Гарипова Г.Х. Роль мелатонина в регуляции функции половых желез и возможности его применения в лечении симптомов патологического климакса // Успехи геронтологии. – 2007; 20 (4): 68–74.

MELATONIN IS A KEY TO POSTMENOPAUSAL WOMEN'S ADAPTATION

Professor **E. Bryukhina**, MD; **E. Usoltseva**, Candidate of Medical Sciences
South-Ural State Medical University, Chelyabinsk

The efficacy of melatonin, a hormone made by the pineal gland, in treating climacteric syndrome in postmenopausal women has been investigated.

Key words: obstetrics and gynecology, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, menopause, climacteric syndrome, sleep.