

Брюхина Е.В.<sup>1</sup>, Усольцева Е.Н.<sup>1</sup>, Джиоева З.Г.<sup>1</sup>, Мамонтова А.Г.<sup>2</sup>

## Секреция мелатонина у жительниц мегаполиса в репродуктивном и постменопаузальном периоде жизни

1 -Кафедра акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск; 2 - Областная клиническая больница №3, г. Челябинск

*Bruhina E. V., Usoltseva E. N., Dzhioeva Z. G., Mamontova A. G.*

### The secretion of melatonin residents of the metropolis in the reproductive and postmenopausal life periods

#### Резюме

В нашей работе поставлена цель определить показатели секреции мелатонина у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. В исследовании приняли участие 40 женщин, из них 18, средний возраст которых составил  $24,6 \pm 2,5$  года, все они являлись интернами и ординаторами акушерами-гинекологами Южно-Уральского государственного медицинского университета города Челябинска. Остальные 22 женщины были в периоде постменопаузы, средний возраст -  $56,2 \pm 4,8$ . При обследовании выявлено, что наиболее осложненный акушерско-гинекологический и соматический анамнез был характерен для женщин в постменопаузе. В группе учащихся установлена обратная корреляция средней силы между воздействием светового ночное время суток, наличием рациона с повышенной калорийностью утренним уровнем 6-сульфатоксимелатонина в моче. Концентрация последнего и вечером, и утром не имела статистически значимых различий между группами.

**Ключевые слова:** мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, женщины, репродуктивный возраст, менопауза

#### Summary

The purpose of our study to determine the indicators secretion of melatonin in postmenopausal women compared with women of reproductive age. The study involved 40 women, 18 of them, with an average age of  $24,6 \pm 2,5$  years, they were interns and residents, obstetricians, gynecologists, of the South Ural state medical University (Chelyabinsk). The remaining 22 women were in the postmenopausal period, the average age -  $56,2 \pm 4,8$ . The most complicated obstetrical-gynecological and somatic history was typical for women in postmenopause. The study revealed an inverse correlation of the average force between exposure to light at night, the presence of a high calorie diet and in the morning to a level of 6-sulfatoxymelatonin in the urine of women in reproductive age. The concentration of the 6-sulfatoxymelatonin in the evening and in the morning had no statistically significant differences between groups.

**Key words:** melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, women, reproductive age, menopause

#### Введение

Мелатонин является основным гормоном эпифиза, регулятором суточных ритмов, синтезирующимся из аминокислоты триптофана. Циркадный ритм секреции мелатонина генерирует водитель циркадного ритма, который находится в супрахиазменных ядрах гипоталамуса, и синхронизация с суточным ритмом достигается в основном за счет внешнего цикла дня и ночи. Днем концентрация мелатонина в сыворотке крови остается низкой ( $10-20$  пг/мл), но в ночное время она заметно растет ( $80-120$  пг/мл) и достигает своего максимума между полуночью и 3-5 часами утра. Секреция мелатонина обычно

начинается в 9 часов вечера и прекращается в 7-9 часов утра. В моче обнаруживаются метаболиты мелатонина: 6-сульфатоксимелатонин (80-90%) и 6-гидроксиглюкуронид (10-20%), которые соответствуют циркадному ритму, очень близкому ритму самого мелатонина [1].

В секреторной активности эпифиза выделяют три периода. Максимальная секреция мелатонина отмечена в детском возрасте. В 11-14 лет снижение продукции мелатонина эпифизом «запускает» гормональные механизмы полового созревания. И еще одно значимое снижение активности железы совпадает по времени с наступлением менопаузы: резкое снижение мелатонина наблюдается в

возрастном периоде от 45 до 60 лет. По мере старения снижается не только базальный уровень, но и пики секреции мелатонина [2].

Мелатонин обладает уникальными биологическими эффектами: регулирует циркадные ритмы сна и бодрствования; повышая содержание гамма-аминомасляной кислоты и уровень серотонина в центральной нервной системе, оказывает антидепрессантный, противоопухолевый эффект; обладает антиоксидантными свойствами; влияет на процессы адаптации при смене часовых поясов. Под воздействием мелатонина снижается выработка гонадотропинов и чувствительность гипофиза к ним, что блокирует патологические процессы пролиферации в женской репродуктивной системе [3].

Новая наука – биоритмология ввела важное в клиническом плане понятие «десинхроноз», под которым понимают неблагоприятное организма, патологический синдром, сопровождающий рассогласованность циркадных ритмов [4]. Маркером степени десинхроноза служит количество и ритм продукции мелатонина в течение суток. Установлено, что чем тяжелее протекает какое-либо соматическое заболевание, или наступает его обострение, тем меньше становится продукция мелатонина, тем больше сглаживается разница между ночной и дневной продукцией [5]. Нарушение секреции мелатонина клинически проявляется усталостью, недомоганием, нарушением сна, нередко обострением хронических заболеваний или даже их возникновением. Примером возникшего десинхроноза может служить состояние «Джет Лаг», вызываемое перелетом на дальние расстояния со сменой часовых поясов [6].

Учитывая всю важность роли мелатонина в жизни современного человека, изучение секреции мелатонина у женщин как репродуктивного возраста, так и в периоде постменопаузы является важным и недостаточно изученным вопросом. Кроме того, в нашей Челябинской области с затяжными зимами до сих пор нет региональных норм содержания гормона эпифиза в женском организме, что и определило цель данной работы.

**Цель исследования** - определить показатели секреции мелатонина у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста.

## Материалы и методы

Проведено одномоментное (поперечное) исследование. Набор материала осуществлялся в течение зимнего периода: с декабря 2012 года по февраль 2013 года включительно.

Разработаны критерии включения в исследование: согласие женщины на участие в исследовании; молодые женщины в возрасте 18-35 лет, находящиеся в фазе ранней пролиферации менструального цикла; женщины в периоде естественной, хирургической или индуцированной постменопаузы до 65 лет. Критериями не включения в исследование являлись: отказ от участия в исследовании; возраст пациенток менее 18 лет, более 65 лет; наличие гормональной контрацепции и второй фазы менструального цикла; наличие беременности или трех

месяцев после ее завершения, период лактации; прием заместительной гормональной терапии; наличие ночных дежурств в течение 2-3 дней до забора порций мочи.

В исследовании приняли участие 40 женщин, которые были разделены на две группы. Группа 1 – 18 женщин, средний возраст которых был  $24,6 \pm 2,5$  года; данная группа на 100% состояла из интернов и ординаторов акушеров-гинекологов Южно-Уральского государственного медицинского университета города Челябинска. Группа 2 – 22 женщины  $56,2 \pm 4,8$  лет в периоде постменопаузы.

Клинические методы исследования включали заполнение специальной клинической карты, которая содержала медико-социальные данные: возраст, профессия, соматические заболевания, акушерско-гинекологический анамнез, антропометрические данные, учитывались факторы риска, снижающие уровень мелатонина. В работе применялись лабораторные методы исследования: определение метаболита мелатонина- 6-сульфатоксимелатонина в моче (оборудование - ИФА-Ридер SUNRISE, США; реактив BÜHLMANN6-sulfatohumelatonin ELISA, Швейцария). Забор вечерней порции мочи осуществлялся дважды - перед сном в 23.00 и утром в 06.00. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0, SPSS-13.0, определяли вид 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 до 75 перцентилей. Относительные величины анализировались с помощью проверки нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях, а для анализа влияния факторов риска снижения уровня мелатонина на значения 6-сульфатоксимелатонина в утренней и вечерней порциях мочи был применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена [7].

## Результаты и обсуждение

Возраст наступления менархе у женщин 1 и 2 групп был практически одинаковым ( $13,9 \pm 3,0$  и  $13,5 \pm 1,5$  лет соответственно). Индекс массы тела (ИМТ) у обследованных 1 группы соответствовал норме и составил  $21,9 \pm 3,1$ , при этом соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) было  $0,74 \pm 0,05$  (норма). Антропометрические данные женщин 2 группы соответствовали небольшому избытку массы тела: ИМТ  $27,0 \pm 3,8$ , ОТ/ОБ  $0,80 \pm 0,06$ . С наступлением менопаузы у 60% женщин масса тела увеличилась на  $4,4 \pm 2,7$  кг, а у 40% не изменилась. Беременности в анамнезе были только у женщин 2 группы - от 3 до 7; родов - от 1 до 2; медицинских абортов - от 1 до 4. Менопауза у обследованных женщин наступила несколько раньше, чем в женской российской популяции, в  $49,3 \pm 4,5$  лет. Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) выявил наличие легкой степени климактерических расстройств и составил  $17,9 \pm 10,3$  баллов.

При анализе гинекологического и соматического анамнеза было установлено, что у женщины 2 группы многа тела матки ( $p=0,01$ ), сердечно-сосудистые забо-

Таблица 1. Данные гинекологического и соматического анамнеза женщин 1 и 2 групп

Показатель	1 группа N (%)	2 группа N (%)
Миома матки	1 (5,6)	10 (45,5)*
Патология шейки матки	4 (22,2)	7 (31,8)
Кисты яичников	0	4 (18,2)
Заболевания молочных желез	2 (11,1)	5 (22,7)
Патология центральной нервной системы	1 (5,6)	4 (18,2)
Остеохондроз	4 (22,2)	9 (40,9)
Сердечно-сосудистые заболевания	1 (5,6)	9 (40,9)*
Гипертоническая болезнь	0	5 (22,7)*
Патология желудка и кишечника	2 (11,1)	6 (27,3)
Заболевания щитовидной железы	3 (16,7)	7 (31,8)
Варикозная болезнь	2 (11,1)	2 (9,1)
Заболевания почек	1 (5,6)	0
Заболевания глаз	3 (16,7)	3 (13,6)

Таблица 2. Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче обследованных женщин

Группы	Вечерняя порция мочи		Утренняя порция мочи	
	M±SD (нг/мл)	Me (от 25 до 75 перцентиля) (нг/мл)	M±SD (нг/мл)	Me (от 25 до 75 перцентиля) (нг/мл)
1 группа	2,32±1,5	1,82 (1,40-2,92)	17,85±16,6	14,66 (0,14-35,52)
2 группа	3,93±6,1	1,87 (1,45-3,59)	22,38±15,4	29,72 (4,88-35,72)

Таблица 3. Факторы риска недостаточности мелатонина

Факторы риска	1 группа N (%)	2 группа N (%)
Ночной свет	4 (22,2)	3 (13,6)
Кофеин	5 (27,8)	6 (27,3)
Курение	2 (11,1)	0
Лекарства (НПВП, резерпин, прозак, дексаметазон, β-адреноблокаторы, витамин В12)	2 (11,1)	5 (22,7)
Алкоголь, выпитый около 19 часов	1 (5,6)	2 (9,1)
Рацион с повышенной калорийностью	3 (16,7)	4 (18,2)
Голод после 19 часов	6 (33,3)	2 (9,1)

левания ( $p=0,019$ ) и гипертоническая болезнь ( $p=0,044$ ) встречались чаще, чем в 1 группе (таб. №1).

Уровень 6-сульфатоксимелатонина мочи имел тенденцию к увеличению в 2 раза у женщин в постменопаузе по сравнению с учащимися ( $p=1,0$  по методу Манна-Уитни) (таб. №2).

Не смотря на то, что частота общеизвестных факторов риска снижения мелатонина в обеих группах не имела статистически значимых различий, у молодых женщин была выявлена средней силы обратная корреляция показателей утренней концентрации 6-сульфатоксимелатонина в моче и воздействием света в ночное время суток (коэффициент Спирмена  $g=-0,60$ ;  $p=0,017$ ), а также наличием рациона с повышенной калорийностью ( $r=-0,59$ ;  $p=0,02$ ). Кроме того в этой группе выявлена положительная корреляционная связь средней силы между вечерним уровнем 6-сульфатоксимелатонина в моче и наличием голода с 19 часов вечера до сна ( $r=0,54$ ;  $p=0,039$ ). Во 2 группе женщин такая закономерность отсутствовала (таб. №3).

При планировании нашего исследования мы выбрали метод порционного забора мочи перед сном и после пробуждения женщин для того, чтобы установить характер циркадности и разницы концентрации мелато-

нина в зависимости от времени суток. В большинстве опубликованных исследований применялся метод суточного сбора мочи. При этом у женщин в менопаузе установлена закономерность снижения секреции мелатонина при наличии климактерического синдрома. Исследование, проведенное Л.И. Мальцевой и Е.А. Гафаровой [8], установило, что уровень мелатонина сульфата в суточной моче у больных с тяжелым климактерическим синдромом составил  $35,09 \pm 3,5$  нг/мл, при климактерическом синдроме средней степени тяжести -  $44,01 \pm 7,92$  нг/мл, при этом легкая степень расстройств соответствовала  $45,91 \pm 12,42$  нг/мл, что было в 1,7 раза меньше по сравнению со здоровыми женщинами. В нашем исследовании уровень 6-сульфатоксимелатонина утренней порции мочи у женщин с климактерическим синдромом легкой степени составил  $22,38 \pm 15,4$  нг/мл ( $Me = 29,72$ ; интерквартильный размах от 4,88 до 35,72), что оказалось существенно ниже суточного уровня секреции мелатонина у аналогичной группы женщин города Казани. Видимо, такие результаты обусловлены разными методологическими подходами в определении метаболита мелатонина в моче. Для более полного понимания особенностей секреции мелатонина у женщин в постменопаузе нашего региона необходимо провести не только сезонные исследования, но изучить

показатели секреции мелатонина в группах с более тяжелым течением климактерия.

Кроме того, наше исследование привело к неожиданным результатам: при одинаковой концентрации 6-сульфатоксимелатонина в вечерней порции мочи, что можно объяснить его естественным расходом в течение светлого времени суток, уровень в утренней порции у молодых женщин оказался сопоставимым с уровнем пациенток в постменопаузе. По данным литературы секреция мелатонина эпифизом у людей достигает своего максимума в возрасте 5-10 лет, по мере взросления концентрация мелатонина несколько уменьшается, после чего его уровень остается достаточно стабильным до 35-40 лет, а затем медленно снижается, и к 70 годам ночная концентрация мало отличается от дневной [1]. Возможно, полученные нами результаты обусловлены особенностями образа жизни молодых женщин. Клинические интерны и ординаторы кафедры акушерства и гинекологии нашего университета имеют много ночных дежурств, а следовательно периодически подвергаются воздействию света в ночное время суток, что могло повлиять на суточную секрецию мелатонина. Учитывая эти особенности, мы предлагаем выделить новое понятие – «десинхронозучащихся». В связи с полученными данными целесообразно рекомендовать интернам и ординаторам нашего университета мероприятия по повышению секреции мелатонина (нормализация режима дня, рациональное питание; возможно, прием препаратов мелатонина). Кроме того для разработки более детальных и обоснованных рекомендаций необходимо провести сравнительный анализ группы учащих с учащимися того же возраста, которые не имеют ночных дежурств.

## Выводы

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Не смотря на то, что женщины в постменопаузе имели осложненный гинекологический и соматический анамнез, признаки снижения функции яичников, утренний уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче у них оказался сопоставимым со значениями у женщин репродуктивного возраста – учащимися медицинского ВУЗа.

2. Важными факторами, влияющим на суточную секрецию мелатонина у женщин репродуктивного возраста является воздействие света в ночное время суток и нерациональное питание. ■

*Брюхина Елена Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск; Усольцева Елена Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск; Джигоева Зарина Гияевна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск; Мамонтова Александра Георгиевна – врач акушер-гинеколог Областной клинической больницы №3, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Усольцева Елена Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», 454080, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского 64, раб.тел. 8 (351) 741-22-83, моб. тел. 8-912-47-000-92; e-mail: elena-usoltseva@yandex.ru*

## Литература:

1. Karasek M., Winczyk K. Melatonin in human // Journal of physiology and pharmacology. 2006. 47. supp 5. P. 19-39.
2. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования // Успехи современной биологии. 1993. Т. 113. Вып. 6. С. 752-762.
3. Анисимов В.Н. Мелатонин - роль в организме, применение в клинике. СПб.: Изд-во «Система». 2007. 40 с.
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. 119-136.
5. Sack R. Jet Lag // N Engl J Med. 2010. V. 362. 45.P. 440-447.
6. Vosko A.M., Colwell Ch.S., Avidan A.Y. Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies // Nature and Science of Sleep. 2010. V.2. P. 187-198.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Изд-во «МедиаСфера». 2003. 312 с.
8. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А. Роль мелатонина в развитии климактерического синдрома у женщин и возможности применения мелатонина в лечении патологического климакса // Русский медицинский журнал. 2007. 44. С. 266-269.