

Э.Н. Попов¹, А.В. Арутюнян¹,
Т.И. Опарина², М.Г. Степанов²

Особенности секреции мелатонина у женщин с доброкачественными гиперпластическими процессами матки

¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены особенности экскреции мелатонина у женщин в норме и при развитии гиперпластических процессов матки. Определена возможная роль мелатонина в патогенезе этих заболеваний. Обследовано 253 пациентки с изолированной миомой матки и ее сочетаниями с гиперпластическими процессами эндометрия и аденомиозом и 62 практически здоровые женщины. Установлено, что у пациенток с сочетанием: миома матки, аденомиоз и простая типичная гиперплазия эндометрия снижена секреция мелатонина, кроме того нарушен физиологический ритм его продукции. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем экскреции мелатонина и показателями активности антирадикальной и антиокислительной системы, а также продуктами перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: мелатонин, антиоксидантная система, миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия, общая антиокислительная активность, антирадикальная активность, продукты перекисного окисления липидов.

Введение. В число наиболее распространенных гинекологических заболеваний входят гиперпластические процессы матки (ГПМ), которые отмечены у 25–30% женщин репродуктивного возраста, и у 40–50% женщин старше 45 лет. К самым частым доброкачественным пролиферативным заболеваниям этого органа относят миому матки, аденомиоз и гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) [2, 3, 9]. Признавая роль каждого из этих заболеваний в снижении качества жизни и репродуктивной функции женщин, многие авторы отмечают многократный рост негативных проявлений при сочетанном развитии этих заболеваний и нередко оценивают такие случаи с позиций опасности малигнизации [2, 7].

Исходя из частоты совместного выявления, однонаправленных нарушений гормональной регуляции, схожести преморбидного фона, вероятными представляются гипотезы о возможных единых механизмах патогенеза ГПМ. Традиционная точка зрения о гормональной обусловленности ГПМ, связывающая их развитие с абсолютной и или относительной гиперэстрогемией, нарушениями функции гипоталамо-гипофизарной системы не подвергается сомнению [2, 3, 7, 9]. Однако далеко не во всех случаях развития каждого из этих заболеваний удастся выявить роль гормональных нарушений. В то же время особое место в патогенезе предопухолевых и опухолевых процессов отводится продуктам оксидативного стресса, которые в форме свободных радикалов инициируют рост, а затем поддерживают активность пролиферативных

процессов в тканях [4, 12]. Одним из гормонов, секреция которого могла бы регулировать активность пролиферации в органах репродуктивной системы можно считать мелатонин, синтезируемый эпифизом человека. Его многочисленные физиологические эффекты связаны с регуляцией деятельности эндокринной системы, контролем активности иммунной системы. Кроме того, установлено, что мелатонин участвует в регуляции многих циклических процессов, в том числе в репродуктивной системе женщин [4, 8, 10–12]. В экспериментах показано влияние мелатонина на синтез фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, изменение секреции эстрогенов. Однако одним из ведущих эффектов мелатонина является антиоксидантный. Установлено, что мелатонин связывает свободные радикалы кислорода, при этом одновременно стимулирует ферментативные системы и супероксиддисмутазу, обладает протективными свойствами в отношении свободнорадикального повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты [11, 12].

Случаи сочетанного развития ГПМ дают уникальную возможность определить возможные универсальные молекулярно-биологические механизмы патогенеза для разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения в клиническую практику.

Цель исследования. Установить особенности экскреции мелатонина у женщин в норме и при развитии ГПМ и его возможную роль в патогенезе этих заболеваний.

Материалы и методы. Обследованы 315 женщин в возрасте 19–50 лет с индексом массы тела 18,5–24,9 кг/м². Все обследуемые были разделены на 2 группы: основную – 253 пациентки с миомой матки как изолированной, так и в различных сочетаниях и контрольную – 62 здоровые женщины. Критериями включения в основную группу было наличие изолированной миомы матки или ее сочетаний с простой типичной гиперплазией эндометрия и аденомиоз. Критериями исключения – подозрение или подтвержденный злокачественный процесс любой локализации, острый воспалительный процесс любой локализации, беременность, гормональная терапия в предшествующие обследованию 6 месяцев, тяжелая соматическая патология: гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Учитывая вероятную возрастную зависимость экскреции мелатонина, женщины обеих групп были разделены на 3 возрастные группы: 19–35 лет, 36–45 лет и 46–50 лет.

Методом конкурентного иммуноферментного анализа в моче женщин определяли 6-сульфатоксимелатонин, при этом оценивались: общая экскреция мелатонина в дневное и ночное время, его часовая экскреция в дневное и ночное время, а также соотношение ночной и дневной часовой экскреции.

Исследование проводилось в течение мая–июня (период минимальной секреции мелатонина). В исследовании участвовали женщины с сохраненным менструальным циклом, поэтому с учетом зависимости секреции мелатонина от уровня эстрогенов содержание мелатонина определяли на 7–10 день менструального цикла. Кроме того, хемилуминометрическим способом в сыворотке крови определяли общую антиокислительную активность (ОАА) и уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ), используя методику стабильного радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила – антирадикальную активность (АРА) [1].

Математическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel XP, достоверность полученных результатов определяли по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в основной группе чаще всего встречались следующие формы ГПМ и их сочетания (табл. 1).

Таблица 1

Формы ГПМ и их сочетания у пациенток основной группы

Показатель	Возраст, лет		
	19–35	36–45	46–50
Миома матки	20	25	20
Миома матки в сочетании с аденомиозом	19	22	18
Миома матки в сочетании с ГПЭ	22	24	21
Миома матки в сочетании с аденомиозом и ГПЭ	18	24	20

Выявлено, что у здоровых женщин суммарный уровень дневной секреции мелатонина значительно ниже уровня ночной секреции и составляет примерно 30%. В возрастных группах 19–35 лет и 36–45 лет статистически значимых различий в показателях дневной, ночной и суммарной экскреции мелатонина не выявлено (табл. 2).

Вероятно, продукция этого гормона в течение репродуктивного периода жизни у здоровых женщин не изменяется. Статистически достоверные отличия появляются при вступлении женщин в пременопаузальный период. По достижении возраста 46 лет и старше у них продукция мелатонина достоверно снижается как в дневное, так и в ночное время суток, изменяются абсолютные показатели и почасовая секреция. При этом значение коэффициента почасовой ночной/дневной секреции у здоровых женщин 46 лет и старше не имеет достоверных отличий от более молодых, то есть происходят пропорциональные изменения. Возможно, изменения продукции мелатонина связаны с начинающимися в этом возрасте изменениями гормональной функции гипофиза и яичников.

У пациенток с изолированной миомой матки, при сочетании миомы матки и ГПЭ и при сочетании миомы матки с аденомиозом показатели экскреции мелатонина не отличаются от показателей группы контроля. Это характерно для всех возрастных групп обследованных женщин (табл. 3).

Статистически значимое снижение содержания сульфата мелатонина в моче обнаружено у пациенток с сочетанием: миома матки, аденомиоз и простая типичная гиперплазия эндометрия в сравнении с группой контроля во всех возрастных группах. Выявлено, что наиболее значимые изменения связаны со снижением

Таблица 2

Зависимость содержания в моче мелатонина сульфата от возраста у здоровых женщин в фолликулярную фазу менструального цикла, М±m

Показатель	Возраст, лет (группа)		
	19–35 (1)	36–45 (2)	46–50 (3)
Ночная экскреция мелатонина, нг	11360±2189*	10567±1842**	5055±912
Дневная экскреция мелатонина, нг	5248±1168#	4528±796##	2721±368
Ночная почасовая экскреция мелатонина, нг/ч	1420±212*	1320±176**	631±104
Дневная почасовая экскреция мелатонина, нг/ч	328±89#	283±66##	134±28
Коэффициент почасовой экскреции, ночь/день	4,32±0,39	4,66±0,48	3,71±0,54

Примечание: * – различия между 1-й и 3-й возрастными группами; ** – 2-й и 3-й возрастными группами, p<0,01; # – различия между 1-й и 3-й возрастными группами; ## – 2-й и 3-й возрастными группами, p<0,05.

Таблица 3

Содержание мелатонина сульфата в моче женщин всех возрастных групп при развитии СГПМ, М±m

Группа	Ночная экскреция, нг	Дневная экскреция, нг	Ночная почасовая экскреция, нг/ч	Дневная почасовая экскреция, нг/ч	Коэффициент почасовой экскреции, ночь/день	Возраст, лет
С СГПМ	11360±2189*	11360±2189	11360±2189**	11360±2189	11360±2189*	19–35
Контрольная	11360±2189	5248±1168	1420±212	328±89	4,32±0,39	
С СГПМ	6119±1098*	5678±965	742±218*	354±96	1,34±0,32***	36–45
Контрольная	10567±1842	4528±796	1320±176	283±66	4,66±0,48	
С СГПМ	2588±778*	1781±253*	320±98*	138±46	2,21±0,46*	46–50
Контрольная	5055±912	2721±368	631±104	134±28	3,71±0,54	

Примечание: * – различия по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ночной секреции мелатонина. В целом, изменения большинства исследуемых показателей отмечены у пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами матки (СГПМ) в возрастной группе 46–50 лет.

Учитывая общепризнанный факт антиопухолевой активности мелатонина, связанной с его способностью препятствовать росту опухолей, блокируя стимулирующие эффекты других гормонов и факторов роста, выявленное снижение экскреции мелатонина у пациенток с СГПМ показывает высокий пролиферативный потенциал доброкачественных гиперплазий матки при их сочетанном развитии. Снижение общей экскреции мелатонина выявляет нарушение механизмов антиоксидантной защиты у этих пациентов, способствует реализации каскада реакций оксидативного стресса. Снижение ночной продукции мелатонина отмечается при развитии опухолевых процессов, как в экспериментах, так и в клинической практике при развитии рака желудка, гортани, молочных желез, аденокарциномы эндометрия.

Оценка эффективности защиты от продуктов свободнорадикальных реакций проводилась на основе интегральных показателей АРА, ОАА и ПОЛ в сыворотке крови женщин основной группы и группы сравнения. Показано, что при развитии сочетаний миомы матки, аденомиоза и простой типичной гиперплазии

эндометрия интегральные показатели, характеризующие антиоксидительную активность сыворотки крови, достоверно ниже, чем в группе здоровых женщин. При этом регистрируется достоверное повышение содержания в крови продуктов ПОЛ (табл. 4).

Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем секреции мелатонина и ОАА ($r=0,6$; $p < 0,05$), АРА ($r=0,6$; $p < 0,05$), ПОЛ ($r=0,8$; $p < 0,05$) в сыворотке крови пациенток с СГПМ.

Заключение. Подтверждена роль мелатонина как одного из эффективных природных антиоксидантов. Снижение суточной секреции мелатонина и нарушение ритма его образования отражает степень нарушения компенсаторных возможностей в инактивации продуктов оксидативного стресса. Множественность пролиферативных процессов матки, определяемая у женщин с расстройствами секреции мелатонина, позволяет предположить его роль в инициации этих заболеваний. Тем самым открывается возможность профилактики гиперпластических процессов матки препаратами мелатонина, особо необходимая в возрастной группе старше 45 лет. С учетом роли продуктов ПОЛ стимулирующих пролиферацию миометрия препараты мелатонина, вероятно, быть использованы в комплексном лечении ГПМ, в том числе с противорецидивной целью.

Таблица 4

Состояние и эффективность функции про- и антиоксидантной систем пациенток с СГПМ, М±m

Возраст, лет	Группа	ОАА, у.е.	АРА, у.е.	ПОЛ, мкмоль/л
19–35	С сочетанием миомы матки, аденомиозом и ГПЭ	0,29±0,04**	7,34±0,46*	5,21±0,35***
	Контрольная	0,48±0,06	9,72±0,97	3,09±0,18
36–45	С сочетанием миомы матки, аденомиозом и ГПЭ	0,42±0,07**	8,18±1,04**	12,36±2,12**
	Контрольная	0,73±0,11	12,64±1,12	4,89±1,16
46–50	С сочетанием миомы матки, аденомиозом и ГПЭ	0,17±0,03**	4,42±0,76*	19,88±2,34***
	Контрольная	0,31±0,04	6,56±1,19	8,25±1,14

Примечание: * – различия по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Литература

1. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 104 с.
2. Вихляева, Е.М. Альтернативное решение вопроса о ведении больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия / Е.М. Вихляева [и др.] // Акуш. и гинекол. – 1990. – № 8. – С. 45–48.
3. Дамиров, М.М. Гиперпластические процессы в матке: роль фосфо-инозитидов в патогенезе, диагностике и в оценке результатов лечения: дис. ... д-ра мед. наук / М.М. Дамиров. – СПб., 2000. – 275 с.
4. Зайцев, В.Г. Методологические аспекты исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / В.Г. Зайцев, В.И. Закревский // Вестн. Волгоградской мед. акад. – 1998. – Т. 54, вып. 4. – С. 49–53.
5. Кулагина, Н.В. Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин с миомой матки / Н.В. Кулагина, Е.А. Семенова, С.С. Попова // Росс. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 41–45.
6. Кветная, Т.В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин. – СПб.: Медицина, 2003. – 93 с.
7. Сидорова, И.С. Миома матки / И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2003. – 256 с.
8. Слепушкин, В.Д. Влияние мелатонина на активность антиоксидантной системы и процессы свободнорадикального окисления липидов при травматическом шоке / В.Д. Слепушкин // Бюл. эксперимент. биол. и мед. – 1999. – Т. 127, № 4. – С. 387–391.
9. Тихомиров, А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // М.: МИА, 2006. – 176 с.
10. Hardeland, R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance / R. Hardeland // Endocrine. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 119–130.
11. Reiter, R.J. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage / R.J. Reiter [et al.] // J. pharmacol. – 2004. Vol. 56, № 2. – P. 159–170.
12. Jackson, L.W. Oxidative stress and endometriosis / L.W. Jackson, E.F. Schisterman // Human reproduction. – 2005. – Vol. 20, № 7. – P. 2014–2020.

E.N. Popov, A.V. Arutunyan, T.I. Oparina, V.M. Prokopenko, M.G. Stepanov

Peculiarities of melatonin secretions among women with different combinations of hyperplastic processes in the uterus

Abstract. The aim of the study was investigating of peculiarities of melatonin secretions among women in normal state or with hyperplastic processes in uterus and finding out the opportunity to find the reason of those diseases. The study involved 253 patients with isolated myoma of uterus with combination of hyperplastic processes of endometrium and adenomyosis, 62 practically healthy women became the check group. Comparisons showed that serum of patients with myoma of the uterus adenomyosis and simple typical endometrial hyperplasia reduced melatonin and besides there were violation of the physiological rhythm of its production. We found out the positive correlation between the levels of excretion of melatonin and the antiradical activity and antioxidant system and also with the contents of lipid peroxidation.

Key words: melatonin, antioxidant system, uterine fibroids, adenomyosis, endometrial hyperplasia, total antioxidant activity, antiradical activity, products of lipid peroxidation..

Контактный телефон: 8-921-753-02-55; e-mail: edwardpopov@mail.ru