

# Мелатонін – універсальний гормон жіночого організму

**В.В. Орлова, В.В. Сімрок, О.А. Коробкова**  
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

В огляді розглянуто основні функції гормону епіфіза – мелатоніну, зміни його концентрації протягом життя жінки, його невід’ємна роль в гормональній регуляції. Особливу увагу приділено впливу мелатоніну на репродуктивну функцію жінок, а також його участь у процесах розвитку менопаузи. Відзначено недостатнє вивчення геропротекторних властивостей мелатоніну та актуальність питання профілактики передчасного старіння репродуктивної системи жінок сучасності.

**Ключові слова:** мелатонін, менопауза, репродуктивна система, передчасне старіння.

Мелатонін – гормон, який відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу організму і володіє унікальним впливом на організм людини і тварин, вперше був виявлений американським дерматологом А. Лернером у 1958 р. в пінеальній залозі – епіфізі (шишкоподібної залози) [1]. За хімічною структурою мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) являє собою похідне біогенного аміну серотоніну, який, у свою чергу, синтезується з амінокислоти триптофану, що надходить з їжею. Встановлено, що мелатонін утворюється в клітинах епіфіза, а потім секретується в кров, переважно в темний час доби – вночі; у світлі години, в ранкові і денні, вироблення гормону різко пригнічується. Рівень мелатоніну в плазмі крові у людини вночі варіює від 60 до 110 нг/мл, вдень – нижче 20 нг/мл. Інформацію щодо зовнішньої освітленості епіфіз отримує по складному нервовому шляху, вузлову, перемикаючи роль в якому грають супрахіазмальні ядра (СХЯ) гіпоталамуса. Епіфіз здорової дорослої людини за ніч виділяє в кров близько 30 мкг мелатоніну. Яскраве світло миттєво блокує його синтез, в той час як в постійній темряві добовий ритм викиду, що підтримується періодичною активністю СХЯ, зберігається. Хоча основним джерелом мелатоніну, що циркулює в крові, є епіфіз, виявлений і паракринний синтез мелатоніну практично у всіх органах і тканинах: тимусі, шлунково-кишковому тракту, гонадах, сполучної тканині [2]. Настільки високий рівень мелатоніну в організмі підкреслює його необхідність для життєдіяльності людини.

Основними функціями епіфіза в організмі є: регуляція циркадних і сезонних ритмів; регуляція репродуктивної функції; антиоксидантний і протипухлинний захист [3].

За допомогою мелатоніну епіфіз бере участь в організації добового періодизму і в регуляції циклічних процесів, виступаючи посередником між пейсмейкерним механізмом СХЯ і периферійними органами. Епіфіз разом з СХЯ гіпоталамуса належать до системи так званого біологічного годинника організму, що відіграє ключову роль у механізмах «рахунка внутрішнього часу» і старіння. Циркадний ритм досить важливий не тільки для тимчасової організації фізіологічних функцій організму, але і тривалості його життя. У ряді робіт було показано, що порушення фотоперіоду може призводити до суттєвого зменшення тривалості життя тварин [4].

Окрім ритморганізуючого ефекту мелатонін справляє виражену антиоксидантну та імуномодуючу дію. Антиоксидантний ефект мелатоніну був відкритий американським вченим Расселом Рейгером у 1993 р. і підтверджений в численних дослідженнях. Деякі автори вважають, що епіфіз за допомогою мелатоніну, здійснюючи контроль над ендокринною, нервовою та імунною системами, інтегрує системну відповідь на несприятливі фактори, діючи на резистентність організму. Мелатонін зв’язує вільні радикали кисню, одночасно запускаючи природну систему антиоксидантного захисту через активацію СОД і каталази. Низкою експериментальних досліджень доведено, що мелатонін володіє значно більшою активністю щодо нейтралізації агресивного гідроксил-радикала порівняно з такими антиоксидантами, як глутатіон і манітол. При нейтралізації пероксильних радикалів мелатонін виявляється у 2 рази активніше, ніж вітамін Е [5].

В останні роки з’явилися повідомлення про локалізацію мелатоніну не тільки в цитоплазмі, але також і в ядрах клітин. Встановлено, що мелатонін захищає макромолекули (білки, жири, ядерну та мітохондріальну ДНК) від оксидативного ушкодження у всіх субклітинних структурах. Мелатонін здатний пригнічувати клітинну проліферацію, і сила його дії не поступається колхіцину, який відомий як потужний цитотоксичний агент, та підвищує рівень апоптозу, перешкоджаючи виникненню і розвитку пухлинного процесу. Ці результати корелюють з даними про антипухлинні ефекти мелатоніну.

Мелатонін бере участь у регуляції функцій імунної системи організму. Про це свідчить присутність рецепторів до мелатоніну на мембранах людських лімфоцитів і нейтрофільних гранулоцитів, а також лейкоцитів, нейтрофільних гранулоцитів і імунокомпетентних клітин тимуса і селезінки тварин [6].

Мелатонін позитивно впливає на жировий і вуглеводний обмін, знижує кількість холестерину в крові. Він здатний нормалізувати процес окиснення ліпідів, зменшуючи таким чином ризик розвитку атеросклерозу, бере участь у гормональній регуляції артеріального тиску, знижуючи викид АКТГ, продукцію норадреналіну, вазопресину і реніну [7].

Завдяки антиоксидантній дії, ослаблення глутаматної нейротоксичності, активування чинників зростання нейронів і обмеження апоптозу нервових клітин, мелатонін здатний покращувати мозкову діяльність.

На сьогодні отримано безліч переконливих даних про вплив мелатоніну на процеси статевого дозрівання і репродукції. Про це, зокрема, свідчить виявлення рецепторів до даного гормону в репродуктивних органах і наявність рецепторів до статевих стероїдів в епіфізі [8, 9]. Існує гіпотеза, що – мелатонін володіє антигонадотропними властивостями. У людини різке зниження рівня мелатоніну в період статевого дозрівання, що триває в середньому до 20-річного віку, сприяє активації гонадотропної функції гіпофіза, виробленню фолікулолістимулюючого гормону

(ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), які стимулюючи впливають на статеві залози. Цей механізм забезпечує включення репродуктивної функції. Мелатонін бере участь у регуляції багатьох важливих фізіологічних процесів, таких як дозрівання і розвиток статевих органів, регуляція менструального циклу, старіння репродуктивної системи [10].

Отже, мелатонін є основним регулятором циркадних та сезонних ритмів організму, потужним антиоксидантом завдяки перериванню процесів перекисного окиснення, має виражений імуностимулюючий та антипроліферативний ефект, впливає на процеси статевого дозрівання і репродукції шляхом нейроендокринного впливу. Завдяки всім цим властивостям мелатоніну можна відзначити його ключову роль у механізмах «рахунку внутрішнього часу» і старіння всього організму.

Кількість мелатоніну змінюється протягом усього життя людини – спостерігається стійка тенденція поступового зниження його продукції. Хоча у новонароджених продукція мелатоніну вкрай низька. Швидше за все «орієнтуватися» в часі їм допомагає мелатонін, одержуваний з молоком матері. Проте вже з 3-місячного віку немовлята переходять на тривалий нічний сон, а вдень у них збільшуються періоди неспання. Можливо, це пов'язано з налагоджуванням секреції мелатоніну. Отже, секреція гормону починається на 3-му місяці розвитку дитини, і його концентрація досягає максимуму в перші роки життя (не пізніше 5 років). У здорових дітей рівень мелатоніну в крові поступово наростає і зберігається на досить високому рівні до пубертатного періоду. Причому у дівчаток молодшого віку нічний рівень мелатоніну вище денного приблизно в 40 разів. У маленьких дівчаток цей гормон виконує дві функції: збільшує тривалість сну і пригнічує секрецію статевих гормонів. У період статевого дозрівання кількість циркулюючого в крові гормону знижується, причому найбільш виразно це відбувається саме в період настання статевої зрілості. Різниця між нічним і денним рівнем скорочується до 10 разів.

Відзначено, що діти з уповільненим статевим дозріванням мають більш високий рівень мелатоніну. Якщо рівень гормону продовжує залишатися високим (в 5 разів і більше вище вікової норми), статеве дозрівання затягується надовго. До настання статевої зрілості синтез мелатоніну залишається на постійному і високому рівні, потім його кількість різко знижується і продовжує зменшуватися ще 5 років.

Після цього змін в утворенні мелатоніну не відбувається до 40–45 років, після чого його кількість починає неухильно знижуватися. За даними дослідження, починаючи з 41 року показники екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMET) статистично достовірно знижуються і до 60 років рівень секреції мелатоніну стає у 2 рази нижче, ніж в період 20–40 років, що збігається за часом з настанням менопаузи. Середні добові рівні мелатоніну у літніх людей на 50% нижче, ніж у молодих. Однак не можна вважати, що старі люди мають незмінно низькі рівні мелатоніну в плазмі крові. Так, встановлено, що серед 70–90-річних людей 33% мають нормальні денні рівні мелатоніну, 53% – зменшені і решта – збільшені рівні. У людей у віковій групі 60–74 роки більшість фізіологічних показників зазнають позитивний фазовий зсув так званого циркадіанного (цілодобового) ритму приблизно на 1,5–2 год вперед. В осіб старше 75 років нерідко виникає десинхронізація секреції багатьох гормонів, температури тіла, сну і деяких поведінкових ритмів. Багато авторів вважають, що зниження рівнів секреції мелатоніну призводить до порушення сну у літніх і старих людей, встановле-

но прямий зв'язок розладів сну і змін концентрації мелатоніну у старих людей [11, 12].

Вважається, що зниження секреції мелатоніну в старечому віці пов'язано з віковим звапнінням епіфіза, оскільки виявлено, що при старінні в пінеальній залозі атрофовані пінеалоцити заміщуються відкладеннями, що складаються з кальцію і фосфору у формі гідроксіапатиту. З віком кількість і розміри відкладень збільшуються.

Отже, з віком спостерігається прогресивне обмеження секреції мелатоніну епіфізом. Пік вироблення припадає на дитячі роки, у 40–45-річних жінок у плазмі крові міститься лише половина тієї кількості мелатоніну, що визначалася в юнацькому віці, що збігається за часом з настанням менопаузи, і цей процес продовжується до кінця життя людини. У літніх знижується не тільки секреція мелатоніну, але змінюється і крива вироблення, що призводить до десинхронізації секреції багатьох гормонів, порушенню сну та деяких поведінкових ритмів. У самому ж епіфізі відзначаються грубі морфологічні зміни із загибеллю і переродженням клітинних елементів.

В останні десятиріччя спостерігається великий інтерес до вивчення ролі гормону шишкоподібної залози мелатоніну в регуляції репродуктивної функції людини. Отримані дані про провідну координуючу роль епіфіза та мелатоніну у підтримці гормонального гомеостазу дозволяють по-новому розглянути біологічну і ендокринну роль мелатоніну в патології жіночого організму.

Молекулярні механізми дії епіфізарного мелатоніну залишаються досі невивченими. Передбачається, що через гіпофізарні рецептори мелатонін діє на секрецію в кров гормонів гіпофіза і за допомогою них – на репродуктивну систему. Епіфізарний контроль за діяльністю залоз внутрішньої секреції здійснюється двома шляхами: прямо – через спеціалізовані рецептори в тканинах залоз і опосередковано – за рахунок втручання в діяльність центральних механізмів регуляції всієї ендокринної сфери [9].

В експериментах на тваринах встановлено, що епіфізарна регуляція репродуктивної функції здійснюється за рахунок впливу шишкоподібної залози на гіпоталамо-гіпофізарну систему. У свавців видалення епіфіза викликає збільшення маси тіла, у самців – гіпертрофію сім'яників і посилення сперматогенезу, а у самок – подовження періоду життя жовтих тіл яєчника і збільшення матки. При випробуванні дії на гонади витяжок з екстрактів епіфіза вдалося показати, що ін'єкції цих речовин в ряді випадків призводять до зниження маси гонад і гальмують статевий розвиток.

Мелатонін сприяє затримці спонтанного відкриття піхви, зменшення об'єму яєчників, зниження частоти фаз естрального циклу і визначає ритмічність гонадотропних ефектів, у тому числі тривалість менструального циклу.

Накопичені деякі дані про зміну у жінок продукції мелатоніну залежно від фази менструального циклу. Вони мають неоднозначний характер. R.J. Reiter [15] не виявив відмінностей у секреції мелатоніну на різних стадіях менструального циклу. Інші вчені виявили, що у молодих жінок з нормальним менструальним циклом мінімальні рівні мелатоніну реєструються в овуляторну фазу. Зниження екскреції мелатоніну в цей період, на думку С.В. Герман [14], сприяє зменшенню інгібуючого впливу на гонади і, очевидно, пов'язано з настанням овуляції і з подальшим розвитком жовтого тіла на тлі ще не різко збільшеної інкреторної функції епіфіза. Вплив світла вночі вкорочує тривалість менструального циклу у жінок із циклом понад 33 дні. Зміна тривалості менструального циклу супроводжується розвитком дисменореї і іншої гінекологічної патології [13]. Зазначені зміни пов'язують

із впливом мелатоніну на продукцію гонадотропінів, вазопресину і окситоцину. При вивченні менструального циклу простежувалася деяка протилежність між рівнями вмісту в сечі мелатоніну і тропних гормонів гіпофіза – ЛГ і ФСГ, меншою мірою – статевих гормонів естрогену і прегнандіолу. Припускаючи таку залежність і впливаючи на роботу шишкоподібної залози шляхом застосування зовнішніх факторів, можна регулювати продукцію мелатоніну [14, 15].

К.В. Даніленко [16] показав, що експозиція яскравого світла вранці у фолікулярну фазу в жінок з подовженим менструальним циклом і безпліддям призводить до скорочення циклу і нормалізації рівнів гіпофізарних гормонів, зростання фолікула і збільшення числа овуляцій.

В експериментах на тваринах було показано, що пінеалектомія у вагітних самок щурів уповільнює швидкість постнатального розвитку репродуктивних органів у їхнього потомства. У темряві у сирійських хом'ячків спостерігалася виражена інволюція статевих органів і зниження рівня ЛГ у крові. У епіфізектомованих осіб або в умовах перетину нервів епіфіза темрява не чинила такої дії. Вважають, що мелатонін перешкоджає виділенню люліберіну або його дії на гіпофіз. Аналогічні дані отримані на пацюках, в яких темрява затримує статеве дозрівання, а видалення епіфіза призводить до підвищення рівнів ЛГ і ФСГ у крові.

Значний інтерес представляють дослідження впливу мелатоніну на рівень пролактину, оскільки добре відомо, що пролактин залучений в регуляцію продукції естрогенів. Проте дані літератури з цього питання неоднорідні. Одні автори виявили стимулюючий ефект мелатоніну на секрецію пролактину, в той час як інші – пригнічувальний, не вказуючи при цьому, як правило, часу проведення експерименту [17]. Е.Б. Арушанян [18] виявив, що тривале (протягом кількох тижнів) введення мелатоніну людям знижує рівень пролактину в плазмі крові. Gao L. та співавтори у 2001 р. в експерименті показали дозозалежну інгібуючу дію мелатоніну на зростання пролактиному, викликаного 17- $\beta$ -естрадіолом. Мелатонін може регулювати нічну секрецію пролактину незалежно від сну. Крім того, помірна гіперпролактинемія може бути надзвичайно чутлива до введення мелатоніну. Підвищена амплітуда і тривалість секреції мелатоніну визначаються при гіпоталамічній аменореї. У разі недостатньої секреції мелатоніну епіфізом відбувається підвищення продукції ФСГ, персистенція фолікула або полікістоз яєчників, що в кінцевому підсумку призводить до гіперестрогенії.

У хворих з надирриковою гіперандрогенією R. Luboshytzky та співавтори [19] виявили більш високі рівні екскреції мелатоніну сульфату із сечею, ніж у пацієнок з ідіопатичним гірсутизмом і у здорових жінок. Те ж було виявлено і у хворих зі СПКЯ. На тлі лікування Діане-35 екскреція мелатоніну сульфату знижувалася до нормальних рівнів. Призначення статевих стероїдних гормонів модулює роботу шишкоподібної залози та знижує синтез мелатоніну шляхом активації специфічних андрогенових і естрогенових рецепторів [19].

Мелатонін визнаний важливим ендокринним сигналом циркадіанної часової системи для координації багатьох ритмічних подій. Одним з яскравих прикладів циклічності є вагітність і настання пологів. У ряді вітчизняних і зарубіжних досліджень показано, що біологічний цикл вагітності тісно пов'язаний з циркадіанними і циркануанними ритмами різних функцій організму. Цікаві дані отримали вітчизняні дослідники, які свідчать про те, що у людини 84,42% усіх фізіологічних пологів починаються в другу фазу передбачуваного менструального циклу, що

пояснюється зниженням секреції епіфізом мелатоніну в цю фазу циклу [20].

Це опосередковано свідчить про участь мелатоніну в регуляції часу настання пологів у жінок. Дослідження Steven M. Yellon [26], проведені на вагітних вівцях в останній триместр вагітності, показали, що шишкоподібна залоза відповідальна за 24-годинну циклічність вироблення мелатоніну не тільки у дорослої вівці, але й у її плода.

З іншого боку, Viswanathan і Davis [22] повідомляють, що введення мелатоніну в денний або нічний час у стандартних лабораторних умовах вагітним самкам хом'ячків з пошкодженням СХЯ не впливає на час настання пологів. Автори роблять висновок, що саме СХЯ, а не ритм секреції мелатоніну визначає час початку пологів.

Неоднозначна взаємодія мелатоніну зі статевими стероїдами під час вагітності. Якщо поза вагітністю показані антагоністичні взаємодії мелатоніну і естрогенів, то під час вагітності, незважаючи на неухильне підвищення рівня мелатоніну протягом вагітності, також зростає і рівень естрадіолу, концентрація якого перед пологами в 50–100 разів перевищує показники на початку вагітності. У разі допологового відходження навколоплодових вод ритми секреції мелатоніну і естрадіолу прямо протилежні [20].

Деякі дослідження свідчать, що мелатонін впливає на секрецію гормонів під час вагітності та виживання плодів. Guerrero M.O. та співавтори [32] повідомили, що видалення шишкоподібної залози індукує викидень у вагітних щурів. В умовах нестачі мелатоніну в організмі відбувається активація тромбоцитів і порушення периферійного кровообігу зі зниженням судинного опору і підвищенням проникності судинної стінки, що призводить до порушення мікроциркуляції. У дослідженні О.Н. Аржанової і співавторів [23] виявлена експресія рецепторів мелатоніну у всіх структурних елементах ворсинчастого хоріона. Автори показали зниження площі експресії мелатоніну у 2,1 разу у вагітних з фетоплацентарною дисфункцією та гестозом, що, враховуючи ангіотропні та загальнорегуляторні ефекти дії мелатоніну, пов'язане з порушенням мікроциркуляції, трофіки та проліферації клітинних елементів плаценти, які є морфологічним вираженням патологічних механізмів розвитку плацентарної недостатності [23].

Відомо, що материнський мелатонін проникає крізь плаценту і його рівні в плазмі крові схильні до двофазної динаміки під час вагітності – підвищуються протягом перших 20 тиж гестації, потім знижуються протягом 20–36-го тижнів перед черговим підйомом у 36–42 тиж [24]. Дослідження, проведене на щурах, дозволило встановити, що мелатонін, циркулюючий в материнській крові, утворюється в материнській шишкоподібній залозі і його рівень збільшується під час вагітності завдяки стимулюючому впливу плаценти [25]. Пінеалектомія ж у овець призводила до переривання вагітності [26].

За даними іншого дослідження [27], відомо, що під час вагітності, яка супроводжується недостатнім харчуванням, введення мелатоніну може поліпшити ефективність плацентарного кровотоку і відновити масу плода при народженні за рахунок регуляції плацентарних антиоксидантних ферментів. Терапевтичне введення мелатоніну вагітним самкам щурів захищає від індукованого окиснювального стресу та пошкодження нервової тканини головного мозку плодів і може попередити вади розвитку мозку плода, викликаного гіпергомоцистеїнемією у матері [28].

У теперішній час проводяться дослідження, присвячені вивченню ролі мелатоніну в патогенезі клімактеричного синдрому. Існує припущення, що десинхронізація циклічності роботи епіфіза, що проявляється прогресив-

ним зниженням амплітуди нічних піків мелатоніну, може бути причиною настання менопаузи. Встановлено, що постійне освітлення призводить до порушення гормонального балансу, прискорює процеси старіння. Ключова роль у цих порушеннях відводиться порушенню циклічної продукції гонадотропінів і статевих стероїдів на фоні зміни рівня мелатоніну [29].

Отже, мелатонін володіє унікальними адаптивними, регулюючими можливостями, тому порушення його продукції в будь-якому віці може призвести до серйозних розладів функціонування репродуктивної системи.

Вікові зміни в репродуктивній системі в основному визначаються змінами, що первинно відбуваються в ЦНС (перш за все, в гіпоталамусі) і тісно пов'язані зі змінами в гіпофізі і гонадах. Настання менопаузи – фіксована в часі подія, що свідчить про припинення функції яєчників. Літні люди в нормі реагують на недостатність функції гонад збільшенням синтезу гонадотропінів. З віком спостерігаються зміни функції всіх ланок репродуктивного гомеостазу.

Зі збільшенням віку в жінки між 25 і 45 роками відбувається майже п'ятикратне збільшення екскреції гонадотропінів, причому в цей період ще не спостерігається вікового зниження рівня естрогену в крові. Ці дані свідчать про те, що зміни продукції гонадотропінів не є результатом «кастраційного» ефекту, тобто не пов'язані з первинною оваріальною гомеостатичною недостатністю, а, навпаки, характеризують центральний тип гомеостатичної недостатності, при якому одночасно відбувається збільшення активності як центральної (гіпоталамо-гіпофізарної), так і периферійної (оваріальної) ланки репродуктивного гомеостазу.

У жінок припинення оваріальної функції характеризується переходом від регулярного менструального циклу до менопаузи, якому передують період нерегулярних циклів. Вважають, що початкові зміни відбуваються в гіпоталамо-гіпофізарній системі, що контролює діяльність яєчників. Вікове зниження репродуктивної функції пов'язується з поступовим підвищенням порогу чутливості гіпоталамо-гіпофізарного комплексу до гомеостатичної регуляції естрогенами за типом зворотного зв'язку. Це призводить до вікового збільшення продукції гіпофізарних гонадотропінів (ФСГ і ЛГ), яке, у свою чергу, зумовлює гіперстимуляцію яєчників. При цьому в яєчниках розвивається гіперплазія тека-тканини, яка забезпечує підвищену продукцію естрогенів. Проте незважаючи на компенсаторне збільшення продукції оваріальних гормонів, в певному віці (близько 45–50 років) рівень естрогенів виявляється недостатнім, щоб викликати овуляцію через зниження чутливості до них гіпоталамуса. В основі цього лежить вікове зниження рівня біогенних амінів та/або рецепторів до пептидних і стероїдних гормонів.

В основі патогенезу менопаузи лежать зміни в яєчниках, що супроводжуються зниженням вироблення ними статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону та андрогенів). У відповідь на зниження функції яєчників знімається інгібуючий вплив естрогенів на гіпоталамо-гіпофізарну систему за механізмом зворотного зв'язку. У результаті змін, що відбуваються, підвищується рівень гонадотропінів, причому вміст ФСГ зростає раніше і досягає більш високого рівня порівняно з ЛГ. Згасання функції яєчників не призводить до абсолютного дефіциту естрогенів. У цей період життя жінки естрогени утворюються в периферичних тканинах з андрогенів, секретуються наднирниками або яєчниками. Чим інтенсивніше відбувається утворення естрогенів у периферійних тканинах, тим менш виражені прояви клімактеричного синдрому.

Є численні дані, що свідчать про наявність взаємозв'язку між зниженням синтезу мелатоніну і настанням менопаузи. Підвищення синтезу ФСГ є предиктором настання менопаузи [34]. У період менопаузи концентрації ФСГ і ЛГ збільшуються, тоді як вироблення прогестерону і естрогену знижується. Y. Okatani та співавтори [35] спостерігали взаємозв'язок між зниженням продукції ендogenous естрогену і підвищенням синтезу мелатоніну у жінок в перименопаузі. Vakkuri та співавтори у п'ятирічному спостереженні за жінками у віці 35–75 років виявили максимальне зниження вироблення мелатоніну у віці 39–44 років (з  $21,1 \pm 2,2$  до  $12,5 \pm 1,7$  пмоль/л – на 41%). Надалі, у цих жінок до 50-річного віку рівень мелатоніну залишався досить стабільним, після 50 років було зареєстровано його різке зниження (до  $7,5$  пмоль/л – на 35%). Дослідниками зроблено висновок про наявність взаємозв'язку між зниженням продукції мелатоніну і початком менопаузи. Друге зниження рівня мелатоніну, на їх думку, пов'язано з інволютивними процесами в епіфізі [36]. Подібні дані отримані і іншими дослідниками. Zhou та співавтори [37], вивчаючи екскрецію мелатоніну зі сліною, виявили зниження його рівня в групі жінок середнього віку ( $43 \pm 0,4$  нг), у жінок більш молодого віку його рівень становив  $22 \pm 0,2$  нг. Зниження рівня мелатоніну спостерігалось і в старших вікових групах ( $66 \pm 1,4$  нг і  $83 \pm 1,2$  нг).

Основними причинами зниження синтезу і зсуву фази вироблення мелатоніну з віком можуть служити: вікова дегенерація клітин СХЯ – основного циркадного водія ритму людського організму; вікова ретинопатія, помутніння кришталика, катаракта, депігментація сітківки призводять до зниження синтезу і зсуву фаз вироблення мелатоніну; пов'язане з віком зниження сприйнятливості рецепторів сітківки до світла; вікова (після 45 років) кальцифікація і дегенерація епіфіза зі зниженням абсолютного числа пінеалоцитів; вікові зміни бета-блокаторів, модулюючи сигнали норадреналіну, що дає імпульс до синтезу мелатоніну епіфізом.

Відомо, що статеві гормони надають множинні ефекти на різні органи і тканини, зв'язуючись зі специфічними рецепторами. Ці рецептори локалізуються як в матці і молочних залозах, так і в клітинах мозку, серця, артерій, сечостатевого тракту, кісткової тканини, шкіри, слизових оболонках рота, гортані, кон'юнктиви.

Найбільш поширеними наслідками менопаузи є дисбаланс вегетативної нервової системи, психологічні зміни і фізіологічні зміни органів-мішеней через перебудову обміну речовин. Зміни в естрогенозалежних органах належать до найбільш характерних проявів менопаузи [38]. Виражений дефіцит статевих стероїдів, і перш за все естрогенів, викликає системні зміни в органах і тканинах унаслідок порушення гормонального гомеостазу. Симптомокомплекс, що ускладнює фізіологічний перебіг клімактеричного періоду, позначається, як клімактеричний синдром.

Отже, з віком репродуктивна система жінки, як і весь організм в цілому, зазнає інволютивних змін, які характеризуються припиненням дітородної і менструальної функції. Цей період життя називається менопаузою, обумовлений змінами в гіпоталамо-гіпофізарній, а також епіфізарній системі із згасанням функції яєчників. Для цього періоду, як відомо, характерне зниження продукції статевих гормонів і компенсаторне підвищення гонадотропінів. На сьогодні також існує достатньо інформації про вікове зниження мелатоніну, пов'язане з десинхронізацією циркадної періодичності шишкоподібної залози, що сигналізує про розлади пінеального та гіпофізар-

ного контролю над яєчниковою циклічністю і прогресивне згасання фертильної функції жінки. Встановлено, що мелатонін справляє переважну дію безпосередньо на гіпофіз, зменшуючи звільнення ЛГ і ФСГ. Отже, прогресивне зниження амплітуди нічних піків мелатоніну може бути причиною настання менопаузи. З біоритмологічної позиції клімактеричний синдром є клінічною реалізацією дезадаптації в організмі жінки в умовах, що вимагають підвищеної активності адаптивної системи організму. Вивчення ролі мелатоніну при цьому представляється надзвичайно важливим.

Інтегральним показником будь-якого суспільства є його ставлення до жінок та дітей. Сучасний темп життя став значно швидшим, що накладає більші навантаження в цілому на людину і особливо на жінку. Біологічним завданням жінки є народження та виховання дитини, проте сьогодення примушує жінок виконувати безліч різноманітних складних соціально орієнтованих справ, що значною мірою впливає на їх репродуктивну поведінку.

Репродуктивне здоров'я – це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, що забезпечує можливість вести безпечне і ефективне статеве життя в поєднанні зі здатністю відтворення здорового нащадка в кількості і строки, визначені самим індивідумом (ВООЗ, 1994).

Репродуктивне здоров'я проявляється лише у певному віці, який є досить обмеженим, особливо з урахуванням сучасних екологічних обставин, здатних впливати на стан і функцію статевих органів. Генетично репродуктивний вік запрограмований на вік 18–45 років, але у зв'язку зі збільшенням ролі жінки в соціальному суспільстві, стресовими ситуаціями, а також зростанням промислово-економічного розвитку спостерігається тенденція до збільшення віку першого народження дитини. Організм людини є комплексом взаємодіючих фізіологічних систем, нормальна робота яких забезпечує існування людини як індивідуума. Тому дуже важливо здорове функціонування всіх систем організму для досягнення гармонії в репродуктивній функції жінки.

Загальновізнано, що старіння репродуктивної системи жінки починається ще до її народження, триває до менопаузи і здійснюється за допомогою зниження запасу ооцитів та фолікулів. Прискорення інволюції репродуктивної системи починається з різкого зниження фертильності після 38 років, ще задовго до менопаузи, яка настає у віці 46–55 років. Після репродуктивний період життя жінки має відповідні стадії: менопаузальний перехід, перименопауза і постменопауза.

За прогнозами ВООЗ, у світі до 2030 р. в періоді постменопаузи знаходиться 1,2 млрд жінок, що становить приблизно шосту частину населення планети. Тому актуальним стає питання профілактики передчасного старіння організму жінок у теперішній час.

Численними дослідженнями показано, що при старінні відбувається виражена інволюція пінеальної залози [39]. При цьому встановлено, що морфологічні зміни, що розвиваються в епіфізі в процесі вікової інволюції, нерозривно пов'язані з різким падінням рівня продукції мелатоніну – основного гормону пінеальної залози, координуючого біологічні ритми організму на всіх рівнях його організації [40, 41]. Мелатонін, як вище зазначено, є гормоном широкого спектра дії – він бере участь у регуляції імунної та ендокринної систем, володіє проліферотропною дією, модулюючи диференціювання та апоптоз клітин, бере участь у регуляції зорової функції, знижує рівень холестерину, підвищує опірність організму стресам і високим фізичним навантаженням, сприяє нормалізації артеріального тиску і пригнічує дію вільних радикалів [42, 43].

Ці властивості дозволяють розцінювати мелатонін як перспективний для детального вивчення ендогенний гормональний фактор, що володіє геропротекторними властивостями.

Вперше здатність мелатоніну збільшувати тривалість життя мишей була встановлена швейцарськими вченими В. П'єрпаоло і Дж. Маєстріні в 1987 р.

При введенні мишам різних ліній незалежно від часу початку застосування мелатонін збільшував середню тривалість життя в 13 експериментах з 21 і в 8 не чинив ніякого ефекту. При розподілі тварин за статтю виявилось, що мелатонін проявив геропротекторний ефект у 4 з 5 досліджень на самцях і в 9 дослідженнях з 16 на самках. У 9 з 15 досліджень, в яких мелатонін починали вводити в порівняно молодому віці, результат був позитивним. У дослідженнях на самцях щурів застосування мелатоніну з 11–13 міс збільшувало середню тривалість життя. У той же час середня тривалість життя збільшувалася при спільному одночасному прийомі мелатоніну і його антагоніста М-(1,4-динітрофеніл)-5-метокситриптаміну. Парадоксальний результат застосування зумовлений тим, що в умовах хронічної блокади рецепторів мелатоніну розвивається їхня гіперчутливість. В інших дослідах щурів, що годують, а потім і їхньому потомству протягом всього життя давали мелатонін. При циклічному призначенні мелатоніну число щурів, що мають естральний цикл ненормальної тривалості, було достовірно меншим, ніж у групах, які отримували мелатонін цілодобово. Ці дані свідчать про те, що введення мелатоніну в нічний час уповільнює старіння репродуктивної системи.

У разі пінеалектомії (загальноприйнята модель передчасного старіння) спостерігається імуносупресія, подібна до такої при природному старінні, яка знімається введенням екзогенного мелатоніну [44]. Певне значення для збільшення ймовірності аутоімунних розладів при старінні має зниження продукції мелатоніну – гормону, що володіє антиканцерогенними і антиоксидантними властивостями, а також здатного обмежувати віковий гіперкортицизм, що захищає клітини імунної та нервової системи від окиснювального стресу [45].

Відомо, що мелатонін викликає індукцію супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази. Можливо, в геропротекторній дії мелатоніну не остання роль належить його гормональним ефектам, що включають в себе зниження маси тіла, рівня жиру в організмі і рівня лептину та інсуліну в крові.

Старіння населення викликає багато соціальних та економічних проблем, оскільки неминуче призводить до зростання числа вікових захворювань: серцево-судинних (атеросклерозу і пов'язаних з ним хвороб – артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця), нервової системи (судинні захворювання мозку, нейродегенеративні захворювання – хвороба Альцгеймера і Паркінсона), онкологічної патології та патології репродуктивної системи.

Отже, вивчення рівня мелатоніну протягом життя жінки стає актуальним у зв'язку з широким спектром його участі в багатьох життєво важливих процесах. Його рівень може змінюватися залежно від способу життя, при захворюваннях репродуктивної системи, пов'язаних із зміною біологічних ритмів, тривалістю менструального циклу, зміною гормонального фону і нейровегетативними розладами, зі зниженням імунітету, з постійним стресом, а також досить інформативна його зміна у віковому аспекті, коли знижується рівень гормонів репродукції, і при старінні організму в цілому.

Тому завдяки такому широкому спектру дії мелатоніну в організмі жінки, вивчення його концентрації і

визначення його змін на тлі тієї чи іншої патології у жінок в молодому віці – в репродуктивний період дає можливість попередити патологічний перебіг пострепродуктивного періоду на всіх його стадіях, а також уповільнити процеси старіння, що підвищить якість життя жінки. Це стає досить актуальним у теперішній час у зв'язку зі зміною репродуктивної поведінки сучасної жінки.

**Мелатонин – универсальный гормон женского организма**

**В.В. Орлова, В.В. Симрок, Е.А. Коробкова**

В обзоре рассмотрены основные функции гормона эпифиза – мелатонина, изменения его концентрации в течение всей жизни женщины, его неотъемлемая роль в гормональной регуляции. Особое внимание уделяется влиянию мелатонина на репродуктивную функцию женщины, а также его участию в процессах развития менопаузы. Отмечено недостаточное изучение героп-

ротекторных свойств мелатонина и актуальность вопроса профилактики преждевременного старения репродуктивной системы современной женщины.

**Ключевые слова:** мелатонин, менопауза, репродуктивная система, преждевременное старение.

**Melatonin is an universal hormone of female**  
**V.V. Orlova, V.V. Simrok, O.A. Korobkova**

The review considers the basic function of the pineal gland hormone - melatonin, change of its concentration during a woman's life, his integral role in hormonal regulation. Particular attention is paid to the influence of melatonin on the reproductive function of women, and also it's participation in the processes of menopause. It is noted insufficient studying geroprotective properties of melatonin and relevance of the issue of prevention premature aging of the reproductive system of women nowadays.

**Key words:** melatonin, menopause, reproductive system, premature aging.

**Сведения об авторах**

**Орлова Виктория Викторовна** – Луганский государственный медицинский университет, 91045, г. Луганськ, кв.50-летия Обороны Луганска, 1г; тел.: (095) 059-09-93. E-mail: mail\_viki@mail.ru

**Симрок Василий Васильевич** – Луганский государственный медицинский университет, 91045, г. Луганськ, кв.50-летия Обороны Луганска, 1г. E-mail: partus7@yandex.ru

**Мурашко Константин Витальевич** – КУ «Криворожская городская поликлиника №5» ДООС», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения; тел.: (0564) 92-30-72

**Коробкова Елена Анатольевна** – Луганский государственный медицинский университет, 91045, г. Луганськ, кв.50-летия Обороны Луганска, 1г; тел.: (095) 447-66-71. E-mail: korob.len@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Lerner A., Case J., Takachashi J. // J. Amer. Chem. Soc. – 1958. – V. 81. – P. 6084–6086.
- Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates // Experientia. – 1993. – V. 49. – P. 665–670.
- Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1997. – Т. 83. – С. 1–13.
- Арушанян Э.Б. Хронофармакология на рубеже веков. – Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2005. – 575 с
- Reiter R.J. Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin // Prog Neurobiol. – 1998. – V. 56. – P. 359–358.
- Guerrero J.M., Reiter R.J. Melatonin-immune system relationships // Curr Top Med Chem. – 2002. – V. 2. – P. 167–180.
- Мелатонин и старение человека / Т.В. Кветная, И.В. Князькин, А.В. Антропов и др. // Перспективы фундаментальной геронтологии: Мат-лы конф. – СПб., 2006. – С. 51–52
- Cardinali D. Nuclear receptor estrogen complex in the pineal gland // Neuroendocrinology. – 1977. – Vol. 24. – P. 333–346.
- Soares J., Masana M., Ershahin C., Dubocovich M. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – Vol. 306. – P. 694–702.
- Коркушко О.В., Шатило В.Б. Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные пути коррекции. – К.: Медичний всесв. – 2003. – № 2.
- Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 269–273.
- Кветная Т.В., Князькин И.В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. – СПб.: ВмедА, 2003. – 93 с.
- Анисимов В.Н. Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике. – СПб.: «Система», 2007. – 40 с. – Библиогр.: 30 назв.
- Герман С.В. Мелатонин у человека // Клинич. медицина. – 1993. – Т. 71, № 3. – С. 22–30.
- Reiter R.J., Richardson B.A., Johnson L.Y. et al. Pineal melatonin rhythm reduction in aging Syrian hamsters // Science. – 1980. – Vol. 210, № 4476. – P. 1372–1373.
- Danilenko K.V., Samoilova E.A. Stimulatory effect of morning bright light on reproductive hormones and ovulation: results of a controlled crossover trial // PLoS Clin. Trials. – 2007, Feb 9, 2(2): e7.
- Фаттахова Ф.А. Значение шишковидной железы в нейроэндокринном гомеостазе женщины / Ф.А. Фаттахова // Казанский медицинский журнал. – 1987. – Т. 68, № 2. – С. 121–124. – Библ.: 30 назв.
- Арушанян Э.Б. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина / Э.Б. Арушанян, Л.Г. Арушанян // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 3. – С. 65–68. – Библиогр.: 48 назв.
- Luboshitzky R. Melatonin production in hyperandrogenic women / R. Luboshitzky // Neuroendocrinology letters. – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 309–313.
- Федорович О.К. Влияние уровня секреции мелатонина и эстрадиола на развитие аномалий родовой деятельности / О.К. Федорович // Мать и дитя: Материалы XI Всероссийского научного форума. – М., 2010. – С. 251–252.
- Kivela A. Serum melatonin during human pregnancy / A. Kivela // Acta Endocrinol (Copenh). – 1991. – № 124. – P. 233–237.
- Viswanathan N. The fetal circadian pacemaker is not involved in the timing of birth in hamsters / N. Viswanathan, F.C. Davis // Biol.Reprod. – 1993. – № 48. – С. 530–537.
- Аржанова О.Н. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности / О.Н. Аржанова, И.М. Кветной, А.В. Кузнецова, А.В. Колобов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55, вып. 1. – С. 44–49. – Библ.: 25 назв.
- Pang S.F., Tang P.L., Tang G.W.K., Yam W.C. Melatonin and pregnancy. In: Brown GM, ed. The pineal gland: endocrine aspects. Oxford: Pergamon Press, 1985. – P. 157–162.
- Tamura H. Fetal / placental regulation of maternal melatonin in rats / Tamura H., Takayama H., Nakamura Y., Reiter R.J., Sugino N. // J Pineal Res. – 2008 Apr. – V. 44 (3). – P. 335–340.
- Steven M. Yellon. Effect of maternal pinealectomy and reverse photoperiod on the circadian melatonin rhythm in the sheep and fetus during the last trimester of pregnancy / Steven M. Yellon, L. Longo // Biology of reproduction. – 1988. – № 39. – P. 1093–1099.
- Milczarek R. Melatonin enhances antioxidant action of alpha-tocopherol and ascorbate against NADPH- and iron-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria / Milczarek R., Hallmann A., Sokołowska E., Kaletha K., Klimek J. // J Pineal Res. – 2010 Sep. – V. 49 (2). – P. 149–155. Epub 2010 May 26.
- Baydas G. Melatonin inhibits oxidative stress and apoptosis in fetal brains of hyperhomocysteinemic rat dams / Baydas G., Koz S.T., Tuzcu M. et al. // J Pineal Res. – 2007, Oct. – V. 43 (3). – P. 225–231.
- Анисимов В.Н., Айламазян Э.К.,

- Батурин Д.А. Световой режим, ановуляция и риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: механизмы связи и профилактика // Журн. акуш. и жен. бол. – 2003. – Т. 52, № 2. – С. 47–57.
30. Karasek M., Reiter R.J. Melatonin and aging // Neuroendocrinol Lett. – 2002. – V. 2 (suppl. 1). – P. 14–16.
31. Duffy J.F., Zeitzer J.M., Rimmer D.W. et al. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2002. – 282: 297.
32. Guerrero J.M., Reiter R.J. Melatonin-immune system relationships // Curr Top Med Chem. – 2002. – V. 2. – P. 167–180.
33. Pandi-Perumal S.R., Srinivassan V., Maestroni G.J.M. et al. Melatonin. Nature's most versatile biological signal? // FEBS J. – 2006. – V. 27. – P. 281–286.
34. Vakkuri O., Kiveld A., Leppaluoto J. et al. Eur J Endocrinol. – Decrease in melatonin precedes follicle-stimulating hormone increase during perimenopause. – 1996 Aug. – V. 135 (2). – P. 188–192.
35. Okatani Y., Morioka N., Wakatsuki A. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations // J Pineal Res. – 2000. – Vol. 28. – P. 111–118.
36. Waldhauser F., Weiszenbacher G., Tatzer E., et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging // J Clin Endocrinol Metab. – 1988. – V. 66. – P. 648–652.
37. Zhou J-N, Liu R-Y, van Heerikhuizen J et al. Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age // J Pineal res. – 2003. – V. 4. – P. 11–16.
38. Суслопаров Л.А., Татарова Н.А. Гинекология: Новейший справочник. – СПб.: Изд-во Сова. – 2005. – С. 99–101.
39. Reiter R.J. Melatonin and aging. In: Morley J.E., Ambrecht H.J., Coe R.M. et al. The Science of Geriatrics. – New York: Springer, 2000. – P. 323–333.
40. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб.: Наука, 2003. – 464 с.
41. Charman W.N. Age, lens transmittance, and the possible effects of light on melatonin suppression // Ophthalm. Physiol. Opt. – 2003. – V. 23. – P. 181–187.
42. Арутюнян А.В., Степанов М.Г., Корневский А.В. Нарушение нейромедиаторного звена гипоталамической регуляции репродуктивной функции под влиянием нейротоксических ксенобиотиков // Нейрохимия. – 1998. – Т. 15, № 4. – С. 264–270.
43. Reiter R.J., Tan D.X. Melatonin: an antioxidant in edible plants // New York academy science. – 2002. – Vol. 957. – P. 341–344.
44. Maestroni G.J.M., Conti A., Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity: III. Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiate-ergic mechanism // Immunology. – 1988. – V. 63. – P. 465–469.
45. Мелатонин и старение человека / Т.В. Кветная, И.В. Князькин, А.В. Антропов и др. // Перспективы фундаментальной геронтологии: Мат-лы конф. – СПб., 2006. – С. 51–52.

Статья поступила в редакцию 12.04.2013

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ПОМОЖЕТ БЫСТРО ВЫЯВИТЬ ТУБЕРКУЛЕЗ

В лечении туберкулеза очень важную роль играет точный и быстрый диагноз. Привычная реакция Манту - туберкулиновый кожный тест дает высокую точность, но требует много времени. В этот период пациент не принимает лечение и представляет опасность для окружающих. Новый тест поможет решить эти проблемы, считают ученые.

На Международном конгрессе клинической микробиологии и инфекционных болезней была оценена работа нового молеку-

лярного метода диагностики, появившегося два года назад. Специалисты сообщили, что данный метод позволяет обнаружить микробактерию в мокроте в течение часа или полутора. Кроме того, тест показывает резистентность бактерии к антибиотикам рифампицин, которым лечат туберкулез. Значимость этого нового метода диагностики столь велика, что Всемирная организация здравоохранения рекомендует его применение во всех странах мира.

Однако с лечением резистентного туберкулеза дела обстоят хуже. Существуют несколько исследований с разными антибиотиками, но на сегодняшний день не имеется данных о научных успехах в этой области. Применяемая сегодня вакцина дает 50% результат. Ученые предполагают, что на разработку вакцины, дающей защиту 95%, потребуется еще 20 лет.

Источник:

<http://www.medicinform.net>