

© Корниенко С.М.

УДК: 618.14-06-053.84/.86:612.826.33.018.2

Корниенко С.М.

ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины" (ул. Майбороды, 8, Киев, 04050, Украина)

## ПАТОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И МЕЛАТОНИН У ЖЕНЩИН В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ И ПРЕМЕНОПАУЗЕ

**Резюме.** Целью исследования стало изучение нозологической и клинической специфики мелатонина у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с патологией эндометрия. Обследовано 45 женщин в возрасте 36-55 лет с патологией эндометрия, которым была произведена гистероскопия. Проведен анализ уровня мелатонина в зависимости от показателей акушерско-гинекологического анамнеза, диагноза, экстрагенитальных заболеваний у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с патологией эндометрия. Сделан вывод, что гипомелатонинемия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с патологией эндометрия является прогностически неблагоприятным фактором рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** патология эндометрия, поздний репродуктивный возраст, пременопауза, мелатонин.

### Введение

Риск патологических процессов эндометрия увеличивается в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте, совпадая по времени с инволюционными процессами эпифиза. В 40-45 лет, то есть к периоду угасания репродуктивной функции, наблюдается снижение секреции мелатонина (МТ) - главного эпифизарного гормона, играющего важную роль в репродуктивном гомеостазе женщины [1, 3]. По образному выражению Dragojevic Dikic S. et al., "как бозон Хиггса может быть ключом к тайнам нашей Вселенной, так таинственное вещество мелатонин может быть решающим фактором в регуляции многочисленных процессов при воспроизводстве человека" [9].

В течение всего репродуктивного периода жизни женщины МТ управляет биологическими ритмами и физиологическими реакциями посредством синергетического действия с другими гормонами и нейропептидами: он определяет ритмичность гонадотропных эффектов и продолжительность менструального цикла [8]; во время беременности уровень МТ увеличивается, что способствует оптимизации метаболических процессов плаценты [5, 7]; стимулируя секрецию прогестерона и ингибируя синтез простагландинов, МТ предотвращает иммунологическое отторжение трофобласта и родовые потуги матки [7].

Изменение экспрессии и снижение секреции МТ чреваты акушерскими осложнениями: аборт, плацентарной дисфункцией (вплоть до преэклампсии), задержкой внутриутробного развития и гипоксии плода [4, 5, 8].

Lord T. et al. [12] обнаружили, что при введении МТ в пробирку с культуральной средой доля оплодотворенных ооцитов, достигших стадии бластоцисты, увеличилась с 29 до 54%.

A Guney M. et al. [15] в эксперименте на крысах показали, что внутрибрюшинное введение МТ способствует атрофии эндометриоидных очагов.

Большинство описанных эффектов МТ исследователи связывают с его способностью уменьшать негативное влияние оксидативного стресса. Гормон моду-

лирует сродство гемоглобина к кислороду и способствует активному поглощению свободных радикалов [1, 4, 5, 6, 7, 8, 13, 12].

Не менее значимыми являются иммуномодулирующие свойства МТ, его способность индуцировать синтез естественных цитокинов, повышать уровень апоптоза в опухолях и подавлять экспрессию онкогенов [1, 6, 11, 12, 13]. Нарушение уровня и ритма секреции МТ приводит к ускоренному развитию возрастной патологии и новообразований. Так, Viswanathan et al. [16] выявили, что во время ночных смен у работниц фиксировались более низкие уровни МТ, и при длительной работе сменного характера существенно возрастал риск рака эндометрия.

Мелатонин обладает антиэстрогенными, цитопротективными и антиароматазными свойствами МТ [11, 14, 16], что свидетельствует о его исключительной важности в патогенезе заболеваний эндометрия.

**Цель исследования:** изучить нозологическую и клиническую специфику МТ при патологии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста.

### Материалы и методы

Были обследованы 45 женщин в возрасте 36-55 лет (возрастная медиана составила 38,5 (43-46) лет) с патологией эндометрия. Всем пациенткам была произведена гистероскопия. Полип эндометрия был выявлен у 36 (80,0%), гиперплазия эндометрия - у 10 (22,2%), хронический эндометрит - у 16 (35,6%), аденоматоз - у 1 (2,2%). Сочетанная ПЭ наблюдалась у 17 (37,8%) пациенток.

Для определения мелатонина в крови использован флюориметрический метод по E. Cole и G. Grank.

Обработку данных проводили, используя методы вариационной статистики (медиана, межквартильный размах), ранговых критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллеса, а также ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

**Результаты. Обсуждение**

Медианное значение МТ составило 28 (21-45) пг/мл. В группе женщин 45 лет и старше (n=17) по сравнению с более молодыми пациентками (n=28) наблюдалось статистически значимое снижение МТ: 23 (17-32) против 32,5 (21,5-048) пг/мл, p<0,03.

Нарушениями менструальной функции (обильные месячные, болезненные месячные, задержки месячных) не были связаны с уровнем МТ (табл. 1).

А вот беременности (особенно, завершённые искусственным абортom), существенно влияли на концентрацию МТ. Последняя значимо снижалась в меру увеличения числа беременностей (p=-0,41, p<0,006) и числа медицинских абортов (p=-0,51, p<0,001). Так, медианное значение МТ в выборке женщин, имевших более трех беременностей, было снижено в 1,4 раза по сравнению с пациентками, беременевшими не более трех раз, и в 1,7 раза - по сравнению с женщинами, у которых беременностей не было (табл. 1). Уровень МТ у женщин, имевших три и более аборта, составил 20,5 (16-25) пг/мл и был самым низким из всех 96-ти анализируемых выборок. При этом, роды и самопроизвольные прерывания беременности не оказывали статистически значимого влияния на содержание МТ (см. табл. 1). Доминирование искусственных абортов в структуре акушерско-гинекологических факторов гипомелатонинемии несколько неожиданно. Да и достаточно тесная связь МТ с числом беременностей, вне всякого сомнения, опосредована количеством абортов, коль скоро, роды и самоаборты не коррелировали с уровнем МТ. Что является точкой сопряжения девиантного репродуктивного поведения и нарушения секреции МТ? Скорее всего, неправильный образ жизни. Однако, для изучения такой гипотезы необходим другой дизайн исследования, предполагающий в качестве предмета анализа социо-психологические характеристики пациенток.

Отягощенность гинекологического анамнеза не была связана с уровнем МТ. Исключение составил бактериальный вагиноз, при наличии которого медианная величина МТ была снижена в 1,5 раза (см. табл. 1).

Заболевания органов пищеварительной системы и щитовидной железы, а также вегето-сосудистые дистонии, тонзиллиты и экстрагенитальные операции не были сопряжены с показателем МТ (табл. 2). Примечательно, что среди коррелятов низкой секреции МТ отсутствовали и нарушения сна (табл. 2). Впрочем, сходные наблюдения получены в исследовании Toffol E. et al. [10], показавшем, что уровень бессонницы и сонливости по опроснику BNSQ, а также субъективная оценка качества сна не коррелируют с МТ.

У женщин с патологией молочной железы концентрация МТ был снижена в 1,5 раза (p<0,01). Следует отметить, что гипомелатонинемия является крайне не-

**Таблица 1.** Уровень мелатонина в зависимости от показателей менструальной функции и акушерско-гинекологического анамнеза у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с ПЭ.

Фактор	Выборка, в которой фактор отсутствует		Выборка, в которой фактор имеет место	
	n	ME (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) пг/мл	n	ME (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) пг/мл
Обильные месячные	23	31 (21-48)	22	27 (19-39)
Болезненные месячные	27	31 (20-48)	18	28 (21-40)
Задержки месячных	40	29 (21-45)	5	27 (19-51)
Беременности: *	/		12	40 (27-52)
- не было			17	28 (19-46)
- 1-3			16	3 (18-33)
- 4 и более	/		21	34 (27-49)
Медицинский аборт: **			18	25 (19-38)
- не было			6	20 (16-25)
- 1-2	40	28 (21-43)	5	44 (26-47)
- 3 и более	15	31 (21-52)	30	27 (20-39)
Самоаборт	27	28 (20-38)	18	29 (21-46)
Роды	41	28 (20-44)	4	36 (26-47)
УГИ, в том числе:	33	26 (20-38)	12	39 (23-51)
- кандидоз	40	31 (21-47)	5	21 (14-27)
- уреаплазма	41	28 (20-44)	4	37 (22-53)
- бактериальный вагиноз*	22	26 (18-38)	23	34 (21-48)
- хламидиоз	23	31 (23-45)	22	25 (19-40)
Аднексит	41	31 (20-46)	4	24 (16-35)
Эктопия ШМ	27	28 (21-48)	18	29 (20-44)
Дисплазия ШМ	32	28 (21-46)	13	31 (19-52)
Миома матки	41	31 (20-45)	4	27 (26-30)
Полип эндометрия	38	30 (21-46)	7	24 (17-31)
Гиперплазия эндометрия	39	27 (20-45)	6	33 (24-47)
Эндометриоз	20	31 (20-48)	25	27 (21-34)
Киста яичника	41	28 (20-44)	4	38 (22-54)
Генитальные операции, в том числе:	22	31 (21-48)	23	27 (21-38)
- операции на яичниках				
- операции на матке				

**Примечание.** \*, \*\* - значимое влияние фактора соответственно при p<0,05 и p<0,01 (для порядковых шкал использовали критерий Краскела-Уоллеса, для номинальных - ранговый критерий Манна-Уитни).

благоприятным фактором у таких пациенток, ведь МТ посредством модулирования эпителиально-стромальных взаимодействий способствует снижению ангиогенеза и локальных концентраций эстрогена в опухолях молочной железы [11]. Кроме того, подавляя активность ароматазы и экспрессию цитокинов, МТ стимулирует дифференцировку фибробластов, окружающих злокачественные эпителиальные клетки, в зрелые адипоциты [11].

Наличие хронических головных болей было связано со статистически значимым снижением медианного значения МТ в 1,9 раза (p<0,001). Аналогичная закономерность описана в работе Peres M.F. [13], выя-

**Таблица 2.** Уровень мелатонина в зависимости от экстрагенитальных заболеваний у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с ПЭ.

Заболевания	Патология не выявлена		Патология имеется	
	n	ME (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) пг/мл	n	ME (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) пг/мл
Заболевания желудочно-кишечного тракта	30	28 (20-39)	15	31 (23-50)
Тонзиллит	33	31 (21-46)	12	25 (17-42)
Заболевания панкреато-гепатобилиарной системы	35	31 (20-45)	10	26 (23-48)
Патология молочной железы *	35	34 (21-48)	10	22 (16-26)
Аллергические реакции *	38	27 (20-40)	7	44 (28-48)
Патология щитовидной железы	39	28 (21-44)	6	36 (21-49)
Сердечно-сосудистая патология *	39	27 (20-38)	6	46 (32-53)
Экстрагенитальные операции	26	29 (21-45)	19	28 (18-45)
Вегето-сосудистая дисфункция	8	31 (23-37)	37	27 (20-48)
Инсомния	19	34 (26-48)	26	24 (19-40)
Головные боли ***	16	44 (34-50)	29	23 (18-31)

**Примечание.** \*, \*\*\* - статистически значимое влияние фактора соответственно при  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  (использовали ранговый критерий Манна-Уитни).

**Таблица 3.** Уровень мелатонина в зависимости от диагноза пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с ПЭ.

Диагноз	Диагноз не выявлен		Диагноз имеет место	
	n	ME (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) пг/мл	n	ME (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) пг/мл
Полип эндометрия	9	21 (19-36)	36	31 (22-47)
Гиперплазия эндометрия	35	31 (21-48)	10	26 (22-38)
Хронический эндометрит	29	27 (20-48)	16	30 (21-42)
Миома матки, в том числе:				
- субсерозная	27	31 (20-48)	18	27 (20-40)
- интерстициальная	40	28 (21-45)	5	38 (24-50)
	32	28 (20-48)	13	31 (22-41)
Аденомиоз	41	31 (21-47)	4	21 (15-29)
Бесплодие	39	27 (20-44)	6	41 (21-53)
Полип цервикального канала	39	28 (21-45)	6	31 (22-46)
Нарушения менструального цикла	21	31 (21-48)	24	27 (19-43)
Киста яичника	35	28 (20-48)	10	31 (22-37)

**Примечание.** Статистически значимых отличий не выявлено.

ившего, что кластерные головные боли и мигрени сопряжены со снижением концентрации МТ и нарушением его циркадных ритмов. Автор выделил сле-

дующие нейропротективные эффекты МТ: противовоспалительное, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, снижение активности провоспалительных цитокинов и NO-синтазы, потенциация ГАМК- и опиоид-опосредованной анальгезии.

Аллергия ассоциировалась с повышением МТ в 1,6 раза ( $p < 0,04$ ).

При сердечно-сосудистых заболеваниях отмечалась тенденция к увеличению уровня МТ, близкая к статистически значимой ( $p < 0,09$ ). Наши наблюдения перекликаются с результатами Гриненко Т.Н. и соавт. [2], обнаружившими взаимосвязь гиперсекреции МТ с неблагоприятными вариантами ремоделирования сердца и сосудов - дисфункцией эндотелия, концентрическим ремоделированием и концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка.

Изучение уровня МТ в зависимости от гинекологического диагноза показало отсутствие статистически значимых связей (табл. 3). Медианные показатели МТ в выборках с полипами эндометрия, гиперплазией эндометрия, хроническим эндометритом, миомами матки, аденомиозом, нарушениями менструального цикла, полипами цервикального канала и кистами яичников были статистически сопоставимы с показателями референтных выборок. Также не было обнаружено статистически значимой взаимозависимости МТ с бесплодием.

Принимая во внимание небольшую размерность групп с бесплодием и аденомиозом, нелишне упомянуть о неявных тенденциях влияния этих патологий на показатель МТ. Аденомиоз ассоциировался с полуторным снижением данного гормона ( $p < 0,14$ ), при бесплодии также медианное значение МТ было ниже в 1,5 раза ( $p < 0,21$ ) (см. табл. 3). Возможно, на выборках большего объема данные зависимости продемонстрировали бы качество значимых статистик.

Изучение отдаленных результатов лечения патологии эндометрия в течение 1,5 лет показало, что у 12 (26,7%) женщин имелись рецидивы заболевания. В данной выборке исходный уровень МТ был существенно ниже, чем у пациенток без рецидивов: 22 (17-27,5) против 34 (22-48) пг/мл,  $p < 0,008$ . Среди женщин, чей показатель превышал медианное значение МТ, наблюдалось всего 2 (16,7%) рецидива, а в группе с исходно низким МТ рецидивов было 10 (83,3%),  $p < 0,01$ . Расчет отношения шансов показал, что гипомелатонинемия существенно повышает риск рецидивирования патологических процессов эндометрия,  $OR = 7,7$  (95% CI = 2,4-13,0).

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

Таким образом, дефицит МТ у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с патологией эндометрия является прогностически неблагоприятным фактором рецидива заболевания.

## Список литературы

1. Анисимов, В.Н. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова М. - СПб.: Издательство "Система", 2008. - 44с.
2. Гриненко, Т.Н. Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме / Т.Н. Гриненко, М.Ф. Баллюзек, Т.В. Кветная // Клиническая медицина. - 2012. - №2. - С.30-34.
3. Ермоленко К.С. Секретия мелатонина у женщин старшего репродуктивного возраста / К.С. Ермоленко, С.И. Папопорт, А.В. Соловьева // Клиническая медицина. - 2013. - №7. - С.52-54.
4. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction / S.L. Miller, T. Yawno, N.O. Alers, M. Castillo-Melendez, V.G. Supramaniam, N. VanZyl, T. Sabaretnam, J.M. Loose, G.R. Drummond, D.W. Walker, G. Jenkin, E.M. Wallace // J Pineal. - 2014. - Vol.56 (3). - P.283-294.
5. Clinical relevance of melatonin in ovarian and placental physiology: a review / R.J. Reiter, D.X. Tan, H. Tamura, M.H. Cruz, L. Fuentes-Broto // Gynecol Endocrinol. - 2014. - Vol.30 (2). - P.83-89.
6. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage / M.H. Cruz, C.L. Leal, J.F. Cruz, D.X. Tan, R.J. Reiter // Theriogenology. - 2014. - Vol.82 (7). - P.925-932.
7. Melatonin and female reproduction / H. Tamura, A. Takasaki, T. Taketani, M. Tanabe, L. Lee, I. Tamura, R. Maekawa, H. Aasada, Y. Yamagata, N. Sugino // J Obstet Gynaecol. - 2014. - Vol.40 (1). - P.1-11.
8. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology / R.J. Reiter, D.X. Tan, A. Korkmaz, S.A. Rosales-Corral // Hum Reprod. - 2014. - Vol.20 (2). - P.293-307.
9. Melatonin: a "Higgs boson" in human reproduction / S. Dragojevic Dikic, A.M. Jovanovic, S. Dikic, T. Jovanovic, A. Jurisic, A. Dobrosavljevic // Gynecol Endocrinol. - 2015. - Vol.31 (2). - P.92-101.
10. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life / E. Toffol, N. Kalleinen, J. Haukka, O. Vakkuri, T. Partonen, P. Polo-Kantola // Menopause. - 2014. - Vol.21 (5). - P.493-500.
11. Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cells in breast cancer (Review) / S. Cos, V. Alvarez-Garcia, A. Gonzalez, C. Alonso-Gonzalez, C. Martinez-Campa // Oncol Lett. - 2014. - Vol.8 (2). - P.487-492.
12. Melatonin prevents postovulatory oocyte aging in the mouse and extends the window for optimal fertilization in vitro / T. Lord, B. Nixon, K.T. Jones, R.J. Aitken // Biol Reprod. - 2013. - Vol.88 (3). - P.67.
13. Peres, M.F. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders / M.F. Peres // Cephalalgia. - 2005. - Vol.25 (6). - P.403-411.
14. Protective role of melatonin in progesterone production by human luteal cells / T. Taketani, H. Tamura, A. Takasaki, L. Lee, F. Kizuka, I. Tamura, K. Taniguchi, R. Maekawa, H. Asada, K. Shimamura, R.J. Reiter, N. Sugino // J Pineal Res. - 2011. - Vol.51 (2). - P.207-213.
15. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin / M. Guney, B. Oral, N. Karahan, T. Mungan // Fertil Steril. - 2008. - Vol.89. - P.934-942.
16. Viswanathan, A.N. Night shift work and the risk of endometrial cancer / A. N. Viswanathan, S.E. Hankinson, E.S. Schernhammer // Cancer Res. - 2007. - Vol.67 (21). - P.10618-10622.

**Корнієнко С.М.**

**ПАТОЛОГІЯ ЕНДОМЕТРІЯ ТА МЕЛАТОНІН У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ТА У ПРЕМЕНОПАУЗИ**

**Резюме.** Метою дослідження стало вивчення нозологічної і клінічної специфіки мелатоніну у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з патологією ендометрія. Обстежено 45 жінок у віці 36-55 років з патологією ендометрія, яким була проведена гістероскопія. Зроблено аналіз рівня мелатоніну в залежності від показників акушерсько-гінекологічного анамнезу, діагнозу, екстрагенітальних захворювань у пацієнок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з патологією ендометрія. Зроблено висновок, що гіпомелатоніємія у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з патологією ендометрія є прогностично несприятливим фактором рецидиву захворювання.

**Ключові слова:** патологія ендометрія, пізній репродуктивний вік, пременопауза, мелатонін.

**Korniyenko S.M.**

**ENDOMETRIAL PATHOLOGY AND MELATONIN IN WOMEN IN LATE REPRODUCTIVE AGE AND PREMENOPAUSAL**

**Summary.** The aim of the study was to investigate the nosology and clinical specificity of melatonin in women of late reproductive and premenopausal age with endometrial pathology. The study involved 45 women aged 36-55 years with endometrial pathology, who underwent hysteroscopy. The analysis of the level of melatonin, depending on the performance of obstetric and gynecological history, diagnosis, extragenital diseases in patients of late reproductive and premenopausal age with endometrial pathology. It was concluded that hypomelatoninemia in women of late reproductive and premenopausal age with endometrial pathology is a poor prognostic factor for disease recurrence.

**Key words:** endometrial pathology, late reproductive age, premenopausal, melatonin.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Корнацкая А. Г.**

Статья поступила в редакцию 22.12.2016

Корниенко Светлана Михайловна - к.мед.н., научный сотрудник ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины"; kornisv@rambler.ru