

Роль витамина D и мелатонина в патогенезе синдрома поликистозных яичников

Абсатарова Ю.С.*, Андреева Е.Н.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. В статье представлены данные о новых возможных механизмах патогенеза синдрома поликистозных яичников. В последние годы появилось множество работ о влиянии витамина D на развитие инсулинорезистентности и гиперандрогении. Все больше доказательств получает связь дефицита витамина D и ожирения. Ведется поиск генетических маркеров предрасположенности к синдрому поликистозных яичников среди полиморфизмов генов рецептора витамина D. Учитывая выявленную связь, терапия препаратами витамина D может стать эффективным методом лечения этого заболевания. Помимо влияния на репродуктивную функцию, витамин D участвует в регуляции циркадных ритмов, нарушение которых также может приводить к развитию ановуляции. Другим важным координирующим фактором режима сна и бодрствования является мелатонин. Доказано его участие в развитии и созревании фолликулов за счет угнетения процессов окислительного стресса, а применение мелатонина у женщин в качестве терапии бесплодия способствовало улучшению репродуктивной функции. Таким образом, дальнейшее изучение роли витамина D и мелатонина позволит разработать рекомендации и алгоритмы ведения таких пациентов. *Ключевые слова:* синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, мелатонин, витамин D.

The role of vitamin D and melatonin in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome

Absatarova J.S.*, Andreeva E.N.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitry Ulyanova dom 11, Moscow, Russia, 117036

Abstract. The article presents data on new possible mechanisms of pathogenesis of polycystic ovary syndrome. In the past years there have been a lot of studies on the effect of vitamin D on the development of insulin resistance and hyperandrogenism. The amount of evidence for of the correlation between vitamin D deficiency and obesity is growing. The search for genetic markers predisposing to polycystic ovary syndrome among vitamin D receptor gene polymorphisms seems quite promising. Considering of detected connections, therapy with vitamin D may be an effective treatment for this disease. In addition to the influence on reproductive function vitamin D is involved in the regulation of circadian rhythm, and it's disturbance may lead to the development of anovulation. Another important factor in control of sleep and wakefulness cycles is melatonin. It's participation in development and maturation of follicles by inhibiting of oxidative stress was proved, and the use of melatonin in women as a treatment for infertility helped to improve reproductive function. Thus, further studies of the role of vitamin D and melatonin may allow developing principally new approaches and medical guidelines for clinical practice. *Keywords:* polycystic ovary syndrome, insulin resistance, melatonin, vitamin D.

*Автор для переписки/Correspondence author – korsil2008@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET2014120-23

20

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – одно из самых распространенных эндокринных нарушений у женщин, встречающееся до 20% в популяции. Согласно критериям ESHRE/ASRM (2003, 2007, 2012 гг.), СПЯ диагностируют в случае наличия двух из трех критериев: 1) поликистозные яичники по данным УЗИ; 2) олиго- или ановуляция; 3) клинические или биохимические признаки гиперандрогении, в случае, если другие патологии исключены (гиперплазия надпочечников, андроген-секретирующие опухоли, синдром Иценко-Кушинга) [1, 2].

На основе различного сочетания вышеуказанных критериев были сформулированы основные фенотипы: классический (гиперандрогения, поликистозные яичники и ановуляция), овуляторный (гиперандроге-

ния и поликистозные яичники), неандрогенный (ановуляция и поликистозные яичники), ановуляторный (гиперандрогения и ановуляция) [3, 14].

В патогенез заболевания вовлечены многие факторы: генетические, эндокринные и факторы внешней среды. Представления о нем меняются по мере накопления знаний о механизмах развития болезни. В 40-х гг. XX в. возникновение бесплодия при этом заболевании связывали с утолщением и склерозированием белочной оболочки, в 60-х гг. получила распространение яичниковая теория, объяснявшая клиническую картину избыточным синтезом андрогенов тканью яичника. В 70-х гг. была выяснена роль эндогенных опиоидов в модуляции частоты и амплитуды секреции гонадотропин-рилизинг-гормонов

(ГнРГ). В 80-х гг. американским ученым S.C. Yen была разработана «центральная теория», согласно которой пусковым механизмом развития является избыточный синтез андрогенов надпочечниками в период адrenaрхе. В 1980 г. G. Burghen сообщил о сочетании гиперандрогении и гиперинсулинемии у женщин с СПЯ. Была сформирована концепция, объясняющая регуляцию стероидогенеза инсулином и инсулиноподобным фактором роста (ИФР). При этом, в условиях инсулинорезистентности (ИР) тканей, участвующих в метаболизме углеводов, яичники сохраняют нормальную чувствительность к инсулину, т.к. он действует опосредованно через рецепторы ИФР-1, стимулируя продукцию андрогенов яичниками [2].

В последнее время все чаще появляются сообщения о роли витамина D в патогенезе заболеваний. Первоначально считалось, что витамин D участвует только в метаболизме кальция, однако, по данным некоторых публикаций, его дефицит может быть вовлечен в патогенез ИР и метаболического синдрома при ожирении и СПЯ [16, 26]. Все больше подтверждений находит корреляция между уровнем 25(OH)D, тестостерона, ДГЭА и соотношением ЛГ/ФСГ [30]. По данным исследования, проведенного среди 206 женщин, у которых было диагностировано заболевание, доказана связь витамина D с глобулином, связывающим половые стероиды, и гирсутизм числом, но не с тестостероном и свободным тестостероном [26]. Есть публикации о том, что дефицит витамина D связан с низкой чувствительностью к инсулину [16] и чаще встречается у женщин с СПЯ, чем в контрольной группе по данным исследования, проведенного в Иране [13], что нашло подтверждение в работе авторов из Эдинбурга [11]. D. Panidis и соавт. (2005 г.) обнаружили обратную корреляцию между уровнем 25(OH)D и ожирением, а также связь с ИР в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) в когорте из 291 больной СПЯ и 109 женщин из группы контроля [17].

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи низкого уровня 25(OH)D и ИР, полностью не выяснены. Пока не ясно, является ли недостаточность витамина D результатом ожирения или ожирение является следствием недостаточности 25(OH)D. С одной стороны, ожирение может способствовать снижению циркулирующего в крови витамина D путем задержки его в жировой ткани. J. Wortsman и соавт. (2000г.) показали, что увеличение уровня 25(OH)D через 24 ч после ультрафиолетового облучения тела на 57% ниже у людей с ожирением, чем без него [28]. С другой стороны, пациенты с ожирением могут избегать солнечного света, который необходим для синтеза этого витамина в коже, что может быть распространено среди женщин с гирсутизмом и гиперандрогенией, в связи с их психологическими особенностями [3, 5]. Существует доказательство того, что низкий уровень витамина D связан с ожирением [7], и, наоборот, недостаточное потребление витамина D может быть независимым предиктором ожирения [10]. Взаимосвязь сниженного уровня 25(OH)D с ИР, по крайней мере, частично может быть опосредована ожирением. Следует отметить, что в некоторых работах сообщалось о связи низкого уровня витамина D с ИР только у женщин

с СПЯ и ожирением [7, 17, 30]. Кроме того, уровень 25(OH)D у женщин с СПЯ в группе с ожирением был ниже по сравнению с показателями в группе с нормальным весом [7, 13, 17].

Существуют также механизмы, не связанные с ожирением, которые могли бы объяснить корреляцию дефицита витамина D с ИР. Это, во-первых, стимуляция витамином D экспрессии инсулиновых рецепторов, что, в свою очередь повышает активность инсулина, и, во-вторых, регуляция вне- и внутриклеточного обмена кальция, необходимого для инсулин-опосредованных процессов в скелетных мышцах и жировой ткани [18]. Кроме того, изменения в потоке кальция могут оказать неблагоприятное воздействие на секрецию инсулина, которая является кальций-зависимым процессом [15].

Участие витамина D в патогенезе СПЯ подтверждается тем, что его рецептор (VDR) регулирует более чем 3% генома человека, в том числе гены, которые имеют решающее значение в метаболизме глюкозы [18]. Поэтому в настоящее время проводится поиск маркеров предрасположенности к этому заболеванию среди полиморфизмов гена VDR: Cdx2, Bsm-I, Fok-I, Apa-I, и Taq-I [12, 19, 27].

С учетом всего вышеизложенного, представляется перспективным использование препаратов витамина D в качестве возможной терапии СПЯ. Есть исследования, показавшие многообещающие результаты. Назначение эргокальциферола в дозе 50 тыс. Ед ежедневно или 1 раз в 2 недели в сочетании приемом 1500 мг кальция в день у 13 женщин в перименопаузе с хронической ановуляцией и гиперандрогенией привело к нормализации менструального цикла у семи пациенток и наступлению беременности у двоих больных, клиническое улучшение *acne vulgaris* наблюдалось у трех женщин [24]. В свою очередь, в исследовании среди 13 пациенток с ожирением и СПЯ прием разовой дозы 300 тыс. Ед витамина D существенно не повлиял на уровень ДГЭА, общего тестостерона, свободного тестостерона, андростендиона, но было зарегистрировано положительное влияние на ИР [21].

В другой работе, включавшей 57 женщин, которые получали витамин D в дозе 50 тыс. МЕ ежедневно в течение 24 недель, прием витамина D привел к улучшению углеводного обмена и менструального цикла без существенного изменения ИМТ [25]. В ходе исследования у 60 женщин с бесплодием и СПЯ лечение метформином в сочетании с кальцием и витамином D привело к увеличению числа доминантных фолликулов, по сравнению с метформином и плацебо [20].

Согласно последним данным, дефицит витамина D также влияет на развитие такого состояния, как синдром хронической усталости, который может сопровождать СПЯ [4, 8, 9]. В современном мире у многих женщин, которые работают в ночную смену и учатся в непрерывном режиме, ограничивая пребывание на солнце, происходит инверсия циркадных ритмов, способствующая развитию синдрома хронической усталости.

Помимо витамина D в регуляции режима сна и бодрствования принимает участие гормон эпифиза — мелатонин. Его дисбаланс может вызывать не только

нарушение циркадных ритмов, но и ухудшать состояние репродуктивной системы. Появились исследования о роли мелатонина в патогенезе СПЯ. Его рецепторы присутствуют в клетках гранулезы яичников. Являясь мощным антиоксидантом, он оказывает непосредственное влияние на функцию яичников. Активные формы кислорода и апоптоз участвуют в процессах развития, созревания яйцеклетки и образования желтого тела. Исследования показали, что у женщин с СПЯ выше содержание продуктов перекисного окисления липидов, вызывающих повреждение зернистых клеток и ооцитов, как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости яичников [6, 29]. Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче, основного метаболита мелатонина, выше у больных по сравнению со здоровыми женщинами [22]. Повышенный уровень мелатонина усиливает секрецию и амплитуду импульса ЛГ в ответ на ГнРГ. При этом в яичниках концентрация мелатонина у пациенток с СПЯ может быть снижена, несмотря на высокое содержание в крови, что является следствием отрицательной обратной связи. Н. Tamura и соавт. (2013г.) показали, что назначение мелатонина в качестве терапии верифицированного бесплодия у женщин, участвующих в программе экстракорпо-

рального оплодотворения, способствовало повышению уровня мелатонина в фолликулярной жидкости и увеличению числа полноценных фолликулов [23].

Таким образом, можно представить один из возможных вариантов патогенеза СПЯ. Нарушение светового режима, ограничение пребывания на солнце, интенсивный режим работы или учебы, работа в ночную смену, развитие синдрома хронической усталости, инверсия режима сна и бодрствования, с одной стороны, будут приводить к дефициту витамина D, а он, в свою очередь, будет способствовать снижению экспрессии инсулиновых рецепторов и нарушать обмен кальция в инсулинозависимых тканях, формируя ИР, патогенетически связанную с ожирением, и являющуюся причиной ановуляции. С другой стороны, снижение концентрации мелатонина в яичниках активизирует процессы окислительного стресса, а повышение его в крови стимулирует секрецию ЛГ, что в совокупности обуславливает ановуляцию, являющуюся основой этого заболевания.

Тем не менее, дальнейшее изучение влияния витамина D и мелатонина на течение СПЯ может помочь в разработке клинических рекомендаций и алгоритмов лечения больных.

Литература

1. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Карпова Е.А. Синдром поликистозных яичников. Эпидемиология. Патогенез, диагностика и лечение. Практические рекомендации для врачей. Издание 2-е. М.: 2010.
2. Синдром поликистозных яичников. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: МИА, 2007.
3. Шереметьева Е.В. Метаболические риски и психологические особенности больных при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
4. Berkovitz S, Ambler G, Jenkins M, Thurgood S. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in chronic fatigue syndrome: a retrospective survey. *International journal for vitamin and nutrition research*. 2009;79:250–254.
5. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34:2359–2363.
6. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:336–340.
7. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2006;114:577–583.
8. Harlow BL, Signorello LB, Hall JE, Dailey C, Komaroff AL. Reproductive correlates of chronic fatigue syndrome. *The American journal of medicine*. 1998;105:94S–99S.
9. Hoeck AD, Pall ML. Will vitamin D supplementation ameliorate diseases characterized by chronic inflammation and fatigue? *Medical hypotheses*. 2011;76:208–213.
10. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *Journal of Nutrition*. 2003;133:102–106.
11. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2011;60:1475–1481.
12. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility*. 2009;92:1381–1383.
13. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2010;93:1208–1214.
14. Marla EL, Donna RC, Roger AP. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Pitfalls and Controversies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30:671–679.
15. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia*. 1967;3:47–49.
16. Ngo DT, Chan WP, Rajendran S, Heresztyn T, Amarasekera A, Sverdlow AL, O'Loughlin PD, Morris HA, Chirkov YY, Norman RJ, Horowitz JD. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide* 2011;25:326–330.
17. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rouso D, Kourtis A, Balaris V, Katsikis I, Zourmatz V, Diamanti-Kandarakis E. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*. 2005;51:1691–1697.
18. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92:2017–2029.
19. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A, Zali MR. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2011;28:225–232.
20. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M & Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;48:142–147.
21. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, Tuncel E, Erturk E, Imamoglu S. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2010;33:234–238.
22. Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX, Sugino N, Reiter RJ. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009;92:328–343.
23. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, Tamura I, Maekawa R, Asada H, Yamagata Y, Sugino N. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocrine Journal*. 2013;60:1–13.
24. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids*. 1999;64:430–435.
25. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women – a pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34:757–763.
26. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161:575–582.
27. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164:741–749.
28. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72:690–693.

29. Yildirim B, Demir S, Temur I, Erdemir R, Kaleli B. Lipid peroxidation in follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome during assisted reproduction cycles. *The Journal of reproductive medicine*. 2007;52:722–726.
30. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kulusari A, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009;280:559–563.

Абсатарова Ю.С. ординатор, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: korsil2008@yandex.ru

Андреева Е.Н. д.м.н., проф., зав. отделением гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивной системы, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
