



Ермоленко К.С., Рапопорт С.И***., Соловьева А.В*.**

**Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии*

Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

***ГБУЗ «Родильный дом 17», ул. 800-летия Москвы, д. 22, Москва, Россия, 127591*

****Лаборатория «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней»*

Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова, ул. Россолимо, д.11, Москва, Россия, 119435

СЕКРЕЦИЯ МЕЛАТОНИНА У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.

Ключевые слова: ЭКО, старший репродуктивный возраст, мелатонин

Key words: IVF, advanced reproductive age, melatonin

Актуальность изучения состояния нейрогуморальной регуляции гипоталамо-гипофизарного звена у женщин старшего репродуктивного возраста (36 лет и более) обусловлена увеличением частоты обращений пациенток данной возрастной группы в клиники ВРТ. Характерными особенностями данной когорты женщин является значительное снижение овариального резерва и, как следствие, получение небольшого количества ооцитов в программах ЭКО/ИКСИ. Физиологический процесс постепенного угасания функции яичников — одно из основных препятствий на пути эффективности программ ЭКО/ИКСИ [1,3,4]. С возрастом происходят изменения не только в количестве получаемых яйцеклеток, но и в их качестве, то есть в увеличении числа дегенеративных ооцитов, анеуплоидии и снижении частоты оплодотворения [5,6,7,8]. По оценке разных авторов, частота наступления беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста составляет не более 15% [1,9].

Вместе с тем в последние годы пристальное внимание исследователей привлекает роль эпифиза и продуцируемого им гормона мелатонина в синхронизации суточных (циркадианных) и сезонных биоритмов, в антистрессовой защите, а также его участие в нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы, в частности, ее гипоталамо-гипофизарного звена. [10]. Эпифиз вместе с СХЯ гипоталамуса входит в систему так называемых биологических часов организма, играющих ключевую роль в механизмах «счета внутреннего времени» и старения [11]. Десинхронизация циркадной периодичности шишковидной железы, которая выражается в прогрессивном снижении ночных пиков мелатонина, может быть связана с началом и развитием менопаузы. Возрастное снижение мелатонина сигнализирует о расстрой-

стве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и прогрессивном угасании фертильной функции женщины [12,13].

Учитывая вышеизложенное, целью нашей работы явилось изучение уровня мелатонина у женщин старшего репродуктивного возраста, с диагностированным бесплодием.

Материалы и методы исследования.

Для изучения секреции мелатонина у женщин старшего репродуктивного возраста страдающих бесплодием были сформированы две группы:

■ Основная группа - 38 пациенток старшего репродуктивного возраста (от 37 лет и более), обратившихся в отделение ЭКО по поводу бесплодного брака, с неотягощенным соматическим анамнезом.

■ Контрольная группа - 16 добровольцев (женщины), от 28 до 35 лет, практически здоровых, с реализованной репродуктивной функцией.

Для получения общеклинической картины все женщины были проконсультированы терапевтом, неврологом, проведен мониторинг артериального давления (АД), электрокардиография (ЭКГ). При обследовании эндокринной системы оценивался уровень глюкозы крови натощак, уровень гормонов щитовидной железы с последующей консультацией врача-эндокринолога. Обязательным являлось проведение маммографии или ультразвуковое исследование молочных желез и консультация маммолога. По показаниям проводилась консультация других специалистов.

Для оценки гинекологического здоровья пациенток использовались общепринятые методы обследования: сбор анамнеза, жалобы, гинекологический осмотр, кольпоскопия, ультразвуковое исследование органов малого таза на третий - пятый день менструального цикла.



Всем женщинам проводили определение уровня половых гормонов в крови (АМГ, ФСГ, ЛГ), концентрации метаболита мелатонина - мелатонина сульфата в моче в 8 точках в течение суток методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы IBL: melatonin sulfat 6-sulfatoxymelatonin, ELISA, Hamburg, в лаборатории клиники акушерства и гинекологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Обработка данных осуществлялась с использованием лицензионного пакета STATISTICA версии 6.0 и EXCEL 2003, SPSS 13.0, MegaStat.

Результаты исследования и их обсуждение.

Оценка социального статуса пациенток показала, что все они относятся к социально устойчивой и социально активной категории населения. Подавляющее большинство из них (82%) имели высшее образование, профессиональную квалификацию, стабильный уровень материального обеспечения.

Критерии отбора предопределили отсутствие соматической патологии в анамнезе в обеих группах.

У 100% пациенток наблюдался регулярный овуляторный менструальный цикл.

Прерывание беременности до 12 недель (медицинский аборт) было зарегистрировано у 53% женщин, воспалительные заболевания женских половых органов в анамнезе отмечены у 92% женщин.

Средний возраст в основной группе составил $37,5 \pm 0,19$ года, средний возраст пациенток включенных в контрольную группу - $34 \pm 1,3$ года.

Среди пациенток основной группы трубноперитонеальное бесплодие встречалось в 78% случаев, бесплодие смешанного генеза зарегистрировано у 19,2% женщин.

Среди пациенток контрольной группы, после самопроизвольной беременности, одни роды были у 10 (62,5%) женщин, двое и более родов - у 6 (37,5%).

Уровень ФСГ, ЛГ в сыворотки крови достоверно не отличались и соответствовали показателям здоровых женщин.

В основной группе среднее значение мелатонина за сутки составило $16,5 \pm 1,5$ нг/мл, что в 4,3 раза ниже, по сравнению с группой контроля.

Низкие уровни мелатонина имели положительную корреляционную связь с низкими уровнями АМГ ($p < 0,05$).

Выводы: у женщин старшего репродуктивного возраста наблюдается резкое снижение секреции

мелатонина, что является отражением расстройства гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной системы. Возможно, назначение экзогенного мелатонина (Мелаксен) в программах ВРТ увеличит их эффективность в данной возрастной группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Краснопольская К.В., Крстич Е.В. Лечение бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. Российский вестник акушера-гинеколога, 2008;5:С.51-55.
2. Miller P.B., Soules M.R. Correlation of reproductive aging with function in selected organ systems. Fertil Steril. 1997 Sep; 68(3): P.443-8.
3. Daniel H., Mendez Lozano et al. Тактика ведения женщин с плохим ответом яичников на стимуляцию суперовуляции в программах ВРТ. Проблемы репродукции. 2008; 1: С.37—41.
4. Шуляк И.Ю., Курило Л.Ф., Адамян Л.В и др. Состояние фолликулярной системы. Проблемы репродукции. 2008.- Т.1.- С.73—77.
5. Munné S, Chen S, Colls P, Garrisi J, Zheng X, Cekleniak N, Lenzi M, Hughes P, Fischer J, Garrisi M, Tomkin G, Cohen J. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. Reprod Biomed Online. 2007 May;14(5):628-34.
6. Hassold T, Hunt P. Rescuing distal crossovers. Nat Genet. 2007 Oct;39(10):1187-8.
7. Cheng EY, Hunt PA, Naluai-Cecchini TA et al. Meiotic recombination in human oocytes. PLoS Genet. 2009 Sep;5(9):e1000661.
8. Hassold T, Hunt P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. Curr Opin Pediatr. 2009 Dec;21(6):703-8.
9. Мишнева Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва Москва-2008г
10. Dullo P, Chaudhary Review article Short review of reproductive physiology of melatonin Pak J Physiol 2009;5(2)
11. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. - СПб.: Издательство «Система», 2008.
12. Oosthuizen G. M. A role for melatonin in breast disease and the menopause. / G. M. Oosthuizen, G. Joubert, R. S. du Toit // S. Afr. Med. J. - 2001. -Vol. 91. - N 7. - P. 576-577
13. Rohr U. D. Melatonin deficiencies in women / U. D. Rohr, J. Herold // Maturitas. - 2002. - Suppl. 1. - Vol. 15. - N 41. - P. 85-104.