

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Ф.А. Фаттахова, З.Ш. Гилязутдинова, М.К. Михайлов

*Кафедра акушерства и гинекологии № 1 (зав. — доктор мед. наук Л.И. Мальцева),
кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав. — доц. Л.М. Тухватуллина),
кафедра лучевой диагностики (зав. — проф. М.К. Михайлов)
Казанской государственной медицинской академии последипломного образования*

По данным ВОЗ, бесплодный брак оказывает на демографические показатели более значительное влияние, чем невынашивание беременности и перинатальная патология вместе взятые. В структуре нарушений репродуктивной функции доля бесплодия эндокринного генеза составляет 35—40%. Изучение расстройств центральных механизмов регуляции репродуктивной функции и разработка методов патогенетической терапии являются одним из наиболее важных направлений научных исследований [3]. В этом аспекте недостаточно изучена роль шишковидной железы, состояние которой оказывает влияние на центральные регуляторные механизмы репродуктивной системы.

Некоторыми исследователями [4, 8] выявлено снижение секреции пролактина после удаления эпифиза, что, по предположению авторов, происходит за счет усиления продукции гипоталамусом пролактин-ингибирующего гормона (ПИГ). Эти исследования подтверждают взаимосвязь между гипоталамическим дофамином (ДА), ПИГ и мелатонином, то есть при повышенной продукции мелатонина происходят подавление ДА и уменьшение ПИГ, вследствие которого увеличивается уровень пролактина. В дальнейшем этот механизм был подтвержден N. Zisapel и et. al. [10], причем данное действие зависело от уровня гормонов яичников: наибольшим оно было в эструсе, наименьшим — в диэструсе. Противоположные результаты были получены С.А. Leaden, D.E. Blask [7], показавшими усиление подавляющего действия мелатонина на пролактотрофы при удалении яичников.

Обнаружено существование оппозиционной функции эпифиза в отношении уровня пролактина в различные периоды репродуктивного цикла [8, 9]. Шишковидная железа оказывает регулирующее действие на секрецию пролактина в зависимости от соотношения эстрогенов и прогестерона.

При изучении состояния симпатико-адреналовой системы было установлено, что самое низкое содержание норадреналина в плазме определяется во время менструации. За 2 дня до овуляции его уровень начинает возрастать и достигает максимума в лютеиновой фазе цикла. Кроме того, в настоящее время доказаны неоспоримая роль серотонина в регуляции гонадотропных гормонов гипофиза [1, 2] и стимулирующее его влияние на выделение пролактина и секрецию пролактин-рилизинг-гормона.

Следовательно, в общем гомеостазе организма шишковидная железа занимает определенное место и оказывает существенное влияние на репродуктивную функцию.

О функции шишковидной железы можно судить по концентрации мелатонина в моче, что установить достаточно просто. Экскрецию мелатонина мы изучали методом Друэкс в модификации Т.В. Зубкова и соавт. (1974). Содержание серотонина в крови исследовали методом Ц.И. Герасимовой (1977), экскрецию катехоламинов в суточной моче — методом Э.Ш. Матлиной (1955), а уровень пролактина в сыворотке крови — радиоиммунологическим методом.

Всего обследовано 98 больных и 16 здоровых женщин. В зависимости от диагноза больные были разделены на 3 груп-

пы: в 1-ю вошли 32 пациента с синдромом галактореи-аменореи, во 2-ю — с синдромом склерополикистоза яичников (СПКЯ) центрального генеза (37 чел.), в 3-ю — с синдромом СПКЯ после хирургического лечения с неполным эффектом (29).

У здоровых женщин и больных нейроэндокринным синдромом были проведены рентгеновские исследования черепа. Обызвествление шишковидной железы выявлено у здоровых в 47,6% случаев, у больных 1-й группы — в 10%, 2-й — в 28,6%, 3-й — в 25,9%. Наряду с обызвествлением шишковидной железы на краниограммах в значительной части случаев мы наблюдали признаки эндокраниоза, интракраниальной гипертензии и эндокринопатии. При исследовании функционального состояния шишковидной железы выявлено достоверное снижение экскреции мелатонина у здоровых женщин и больных 2-й группы при наличии обызвествления

А. Klibanski и S.L. Green [6], при гиперпролактинемии уменьшается минеральный состав костной ткани. Кроме того, M.J. Gorrill и J.R. Marshall [5] было показано, что эстрогены как антагонисты паратиреоидного гормона препятствуют потере костного вещества. При гипозестрогении, которая характерна для обследованных нами больных, эта оппозиционная сила была снижена, что, по-видимому, может объяснить меньшую частоту кальцификации эпифиза, особенно при синдроме галактореи-аменореи. И, наконец, закономерность уменьшения частоты обызвествления шишковидной железы была подтверждена полученными нами данными, свидетельствующими о подавляющем влиянии обызвествления на функциональную активность эпифиза.

Таким образом, при нейроэндокринной патологии наблюдаются, с одной стороны, меньшая частота кальцификации эпифиза мозга по сравнению с таковой у здоровых, а с другой — проявления эндокраниоза. Мы считаем, что уменьшение частоты кальцификации при наличии эндокраниоза свидетельствует о разном генезе отложения кальциевых солей в железе и соединительнотканых образованиях черепа. Следовательно, обызвествление шишковидной железы является физиологическим процессом, а торможение процесса ее обызвествления служит проявлением нарушения гормонального гомеостаза, происходящего у больных с нейроэндокринной патологией.

Механизмы взаимодействия шишковидной железы и известных биогенных аминов — серотонина, дофамина, норадреналина и пролактина были изучены у больных 3-й группы. У больных 1-й группы выявлено значительное повышение экскреции мелатонина, содержания пролактина и снижение норадреналина и дофамина по сравнению с этими показателями у здоровых женщин (табл. 2).

Корреляционный анализ уровня гормонов и нейротрансмиттеров показал, что у больных этой группы существует

Таблица 1

Функциональная активность эпифиза в зависимости от наличия или отсутствия обызвествления ($M \pm m$)

Группы обследованных	Экскреция мелатонина, нмоль/сут		P
	при обызвествлении шишковидной железы	без обызвествления	
Здоровые	8,5±1,4 (n = 7)	11,9±0,9 (n = 9)	< 0,05*
1-я	277,2±116,9 (n = 3)	167,6±28,4 (n = 37)	> 0,05
2-я	41,9±7,9 (n = 7)	70,6±8,6 (n = 33)	< 0,01
3-я	91,1±13,7 (n = 8)	236,7±44,6 (n = 28)	< 0,01

* Результаты подвергнуты статистической обработке непараметрическим методом Вилкоксона—Манна—Уитни.

железы. В 1-й группе достоверных изменений функционального состояния шишковидной железы в зависимости от ее кальцификации не наблюдалось (табл. 1).

Уменьшение частоты кальцификации эпифиза при изучаемой нейроэндокринной патологии можно объяснить с нескольких позиций. Так, по данным

Показатели обмена мелатонина, биогенных аминов и пролактина

Показатели	Здоровые	Больные с		
		синдромом галактореи-аменореи	СПКЯ	СПКЯ с неполным эффектом хирургического лечения
Мелатонин, нмоль/сут	10,4 ± 1,0	175,9 ± 27,8	66,2 ± 7,2	210,6 ± 34,5
Р		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Серотонин, мкмоль/л	0,20 ± 0,03	0,32 ± 0,08	0,31 ± 0,04	0,36 ± 0,06
Р		> 0,05	< 0,05	< 0,01
Норадреналин, нмоль/сут	124,2 ± 6,7	59,4 ± 10,8	39,1 ± 5,5	67,3 ± 7,1
Р		< 0,05	< 0,001	< 0,001
Адреналин, нмоль/сут	31,4 ± 2,9	23,7 ± 3,2	27,3 ± 4,5	36,3 ± 4,6
Р		> 0,05	> 0,05	> 0,05
Дофамин, нмоль/сут	1920,4 ± 193,7	843,0 ± 47,4	—	—
Р		< 0,001		
Пролактин, МЕ/л	283,2 ± 58,4	4164,9 ± 369,4	580,4 ± 65,6	361,4 ± 43,7
Р		< 0,001	< 0,01	> 0,05

положительная корреляция между содержанием серотонина и адреналина ($r=0,34$), серотонина и норадреналина ($r=0,40$).

Полученные результаты позволяют считать, что эпифиз при синдроме галактореи-аменореи играет значительную патогенетическую роль в механизмах развития гиперпролактинемии, обусловленную подавляющим действием мелатонина на дофамин, которому принадлежит пролактинингибирующая функция. Это свидетельствует о существовании взаимосвязи между шишковидной железой, симпатико-адреналовой системой и лакотропными клетками гипофиза. Отсутствие достоверной разницы в уровне серотонина по сравнению с таковым у здоровых женщин мы связываем с тем, что серотонин является биохимическим предшественником и субстратом, из которого образуется мелатонин. Повышенная экскреция последнего вызывает истощение серотонин-продуцирующих структур.

Результаты корреляционного анализа позволяют предположить следующий механизм развития синдрома галактореи-аменореи. Известная по литературным данным и собственным наблюдениям связь начала заболевания со стрес-

сом сопровождается выбросом адреналина. Последующее истощение симпатико-адреналовой системы проявляется дефицитом норадреналина и дофамина и ростом уровня серотонина и приводит к увеличению уровня мелатонина. Последний, в свою очередь, подавляя дофамин, оказывает стимулирующее действие на уровень пролактина.

У больных 2-й группы выявлено значительное увеличение экскреции мелатонина, содержания серотонина и пролактина и уменьшение экскреции норадреналина (табл. 2).

У больных 3-й группы также установлена гиперфункция шишковидной железы, которая сопровождалась увеличением содержания серотонина и снижением экскреции норадреналина при нормальных показателях пролактина (табл. 2). Сравнение показателей экскреции мелатонина у больных двух последних групп показало, что степень нарушения функционального состояния эпифиза более выражена у больных 3-й группы.

На основании изложенного материала можно предположить, что в генезе синдрома СПКЯ участвует эпифиз. Беспорно решающая роль адекватного метода лечения синдрома СПКЯ централь-

ного генеза, направленного на восстановление менструальной и репродуктивной функций. Поэтому коррекция повышенной ее функции должна быть компонентом до- и послеоперационной реабилитации больных.

Таким образом, эпифиз и его гормон мелатонин имеют важное клиническое значение в развитии нарушений центральных механизмов регуляции репродуктивной функции. Это действие опосредуется через систему нейротрансмиттеров, на которые он оказывает модулирующее действие. Лечение больных с бесплодием при синдроме галактореи-аменореи и СПКЯ центрального генеза должно проводиться дифференцированно, с учетом состояния шишковидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адамская Е.И., Бабичев В.Н.*//Пробл. эндокринолог. — 1984. — № 1. — С. 36 — 42.
2. *Грищенко В.И.* Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы. — Харьков, 1979.
3. *Серов В.Н., Кожин А.А.*//Акуш. и гин. — 1988. — № 8. — С. 12 — 14.
4. *Чазов Е.И., Исаченков В.А.* Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. — М., 1974.

5. *Gorrill M.J., Marshall J.R.*//J. Reprod. Med. — 1986. — Vol. 31. — P. 842 — 847.
6. *Klibanski A., Greenspan S.L.*//N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315. — P. 542 — 546.
7. *Leaden C.F., Dask D.E.*// Neuroendocrinology. — 1982. — Vol. 35. — P. 133 — 138.
8. *Minato K., Takahashi K.*// Tokohu J. Exp. med. — 1984. — Vol. 143. — P. 305 — 313.
9. *Webley G.E., Lenton E.A.*//Fertil. Steril. — 1987. — Vol. 48. — P. 218 — 22.
10. *Zisapel N., Egozi Y., Laudon M.*// Neuroendocrinology. — 1985. — Vol. 40. — P. 102 — 108.

Поступила 19.07.97.

CLINICAL VALUE OF MELATONIN IN THE DEVELOPMENT OF CENTRAL MECHANISM DISORDERS OF REPRODUCTIVE FUNCTION REGULATION

*F.A. Fattakhova, Z. Sh. Gilyazutdinova,
M.K. Mikhailov*

S u m m a r y

The excretion of melatonin in central mechanism disorders of reproductive function regulation is studied. It is stated that thyroid gland calcification is a physiological process and calcification process inhibition is a manifestation of hormonal homeostasis disorder in patients with neuroendocrin pathology. The treatment of patients with sterility in the galactorrhea-amenorrhea syndrome and scleropolycystosis of ovaries of central genesis is to be performed differentially taking into account pineal gland state.