

Определение мелатонина у женщин раннего репродуктивного возраста с туберкулезом легких

И.Н. Воробцова^{1,2}, Т.В. Кольцова¹, А.А. Муртузалиева¹, В.О. Фригина²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Determination of melatonin in women of early reproductive age with lung TB

I. Vorobtsova^{1,2}, T. Koltsova¹, A. Murtuzaliev¹, V. Frigina²

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg State Pediatric Medical University

© Коллектив авторов, 2025 г.

Резюме

Актуальность. Последнее десятилетие активно обсуждается роль мелатонина во многих физиологических процессах. Нейроэндокринный гормон мелатонин не только передает информацию о световом цикле окружающей среды, но и активно участвует в репродуктивной способности человека. Открытие синтеза мелатонина в пинеацитах эпифиза и других клетках, таких как клетки Пуркинье в мозжечке, Т-лимфоцитах, НК-клетках, положило начало к определению нового подхода к регуляции гомеостаза и созданию нейроиммуноэндокринологии. Исследователи часто отмечают изменение секреции уровня мелатонина при различных нарушениях сна, депрессии, стрессе, некоторых формах онкологических заболеваний, а также при нарушении полового развития в период полового созревания. Большая часть циркулирующего мелатонина метаболизируется в печени до 6-гидроксимелатонина, затем до 6-сульфатоксимелатонина, который выделяется с мочой. **Цель исследования:** провести анализ количественного содержания сульфата мелатонина (6-гидроксимелатонин сульфат) в моче у женщин раннего репродуктивного возраста с туберкулезом легких. **Материалы и методы исследования.** Проспективное сравнительное исследование по материалам отделения терапии туберкулеза легких № 1 НИИ фти-

зиопульмонологии. Были обследованы 29 пациенток раннего репродуктивного возраста от 18 до 35 лет и распределены на две группы. Основная группа (n=11) с туберкулезом легких и контрольная группа (n=18) — женщины раннего репродуктивного возраста, не имеющие туберкулез. Проводили анкетирование женщин основной и контрольной групп и определение сульфата мелатонина иммуноферментным количественным анализом. **Результаты.** В сравнительном анализе основной и контрольной групп не выявлены изменения в секреции сульфата мелатонина $p \geq 0,001$. **Заключение.** Синтез сульфата мелатонина в группе с туберкулезом легких зависел от формы и тяжести течения туберкулеза.

Ключевые слова: мелатонин, туберкулез легких, ранний репродуктивный возраст

Summary

Background. The role of melatonin in many physiological processes has been actively discussed for the last decade. The neuroendocrine hormone melatonin not only transmits information about the light cycle of the environment, but also actively participates in human reproductive ability. The discovery of melatonin synthesis in pineocytes of the epiphysis, and other cells such as

Purkinje cells in the cerebellum, T lymphocytes, and NK cells marked the beginning of the definition of a new approach to the regulation of homeostasis and the creation of neuroimmunoendocrinology. Researchers often observe changes in the secretion of melatonin levels in various sleep disorders, depression, stress, some forms of cancer, as well as in impaired sexual development during puberty. Most of the circulating melatonin is metabolized in the liver to 6-hydroxymelatonin, then to 6-sulfatoxymelatonin, which is excreted in the urine. **Aim.** The quantitative content of melatonin sulfate (6-hydroxymelatonin sulfate) in the urine of women of early reproductive age with tuberculosis was analyzed. **Materials and methods.** A prospective comparative study based on the materials of the Department of Pulmonary Tuberculosis Therapy No. 1 of the State Research Institute of Phthisiopulmonology:

29 patients of early reproductive age from 18 to 35 years old were examined and divided into 2 groups. The main group (n=11) with pulmonary tuberculosis and the control group (n=18) with women of early reproductive age who did not have tuberculosis. The women of the main and control groups were surveyed and the determination of melatonin sulfate by enzyme immunoassay was carried out. **Results.** No changes have been detected in the melatonin sulfate secretion in the course of comparative analysis of the main and control groups ($p \geq 0.001$).

Conclusion. Melatonin sulfate synthesis in the group with pulmonary TB depended on the form and severity of the disease.

Keywords: melatonin, lung tuberculosis, early reproductive age

Введение

Мелатонин в основном вырабатывается эпифизом в темное время суток, в последствии попадает в кровотоки. Этот гормон регулирует множество центральных и периферических функций, связанных с циркадным ритмом и репродукцией. Экспериментальные данные показали, что эпифиз не является исключительным органом для секреции мелатонина [1]. Клетки, секретирующие мелатонин, находятся в желудочно-кишечном тракте, легких, мочеполовой системе и других органах. Доказано, что изменение динамики секреции мелатонина происходит при старении организма; при этом считается, что резко снижается выработка пинеального мелатонина, а выработка экстрапинеального остается достаточно стабильной длительное время. Это позволяет поддерживать регуляцию физиологических процессов, в которых задействован мелатонин [2–4]. Снижение количества и качества яйцеклеток, вызванное старением яичников у женщин, остается проблемой для врачей акушерско-гинекологического профиля. Женская фертильность начинает снижаться в возрасте 35 лет и продолжает снижаться после достижения 40 лет. Последние исследования показали, что концентрация мелатонина в фолликулярной жидкости может служить индикатором для прогнозирования овариального резерва [5, 6]. Учитывая длительность лечения и реабилитацию от различных форм туберкулеза, которые могут ограничивать реализацию деторождения у женщин репродуктивного возраста, актуальным является исследование мелатонина у женщин раннего репродуктивного возраста с туберкулезом легких [7, 8].

Материалы и методы исследования

Исследование проведено ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России. Проспективное сравнительное исследование по материалам пациентов отделения терапии туберкулеза легких № 1, получавших лечение с 2022 по 2023 г.

Критерии включения:

- 1) женщины раннего репродуктивного возраста с 18 до 35 лет;
- 2) контрольная группа — здоровые женщины раннего репродуктивного возраста;
- 3) основная группа — женщины, находящиеся на лечении в отделении терапии туберкулеза легких, также раннего репродуктивного возраста;
- 4) добровольное информированное согласие пациента на включение в исследование;
- 5) отсутствие погрешности в порядке сбора и хранения биологического материала.

Критерии исключения:

- 1) женщины позднего репродуктивного возраста;
- 2) ошибки в сборе и хранении биологического материала.

Критерии выбывания из исследования:

- 1) отказ пациентки от исследования;
- 2) отказ в сборе биологического материала.

На основании критериев в исследование были включены 29 пациенток. Первая (основная группа) — 11 пациенток отделения терапии туберкулеза легких № 1, получающих лечение с 2022 по 2023 г. Вторая (контрольная группа) — 18 здоровых женщин раннего репродуктивного возраста. Женщинам обеих групп проводился сбор гинекологического анамнеза и по

всем данным, пациентки были сопоставимы ($p>0,05$). Проводился анализ количественного содержания сульфата мелатонина (6-гидроксимелатонин сульфат) в моче у женщин раннего репродуктивного возраста по определенным правилам. Пробы мочи собирали в стерильную емкость в период с 23:00 до 8:00, при этом имелся строгий запрет на источник света, на весь период забора биологического материала. Замерялся общий объем мочи, проба взбалтывалась и 5 мл отбирались для замораживания и хранились при -20°C до момента проведения анализа.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2016 IBM SPSS Statistic v.23.0. Для количественных переменных данные представлены в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия между группами определялись с помощью критерия Стьюдента ($p>0,05$).

Результаты исследования

В первой группе средний возраст женщин с туберкулезом составил 33,1 года, во второй группе —

24,9 года. Ни в одной из обследуемых групп у пациенток не было оперативного лечения заболеваний яичников, что могло снизить овариальный резерв. По возрасту наступления менархе, длительности менструального цикла, началу половой жизни и другим гинекологическим параметрам пациентки не отличались, кроме родов в первой группе, что можно объяснить средним возрастом пациенток. Характеристика пациенток представлена в таблице.

Исследование проб мочи приведены на рис. 1 и 2. Основная группа:

- экскреция 6-COMT за ночь: 12261,76 [5260,79; 20650,45] нг;
- часовая экскреция ночью: 1533 [658; 2581,5] нг/ч.

Контрольная группа:

- экскреция 6-COMT за ночь: 15856 [7397,085; 23009,25] нг;
- часовая экскреция ночью: 1982 [925; 2898,75] нг/ч.

По данным обследования 6-сульфатоксимелатонина достоверной разницы в основной и контрольной группах не выявлено ни в суточной, ни в почасовой экскреции.

Таблица

Характеристика пациенток

Показатель	Группа	
	основная (n=11)	контрольная (n=18)
Возраст, лет	33,1 (21–36)	24,9 (18–35)
Менархе, лет	13 (12–15)	13 (12–15)
Длительность цикла, дни	28–30 (100%)	28–30 (61,1%)
Длительность менструальных кровотечений, дни	5–7	5–7
Характер менструальных кровотечений: болезненность	Безболезненные (72,7%)	Безболезненные (38,8%)
обильность	Умеренные (81,8%)	Умеренные (72,2%)
регулярность	Регулярные (72,7%)	Регулярные (83,3%)
начало половой жизни, лет	18,6 (18–20)	20 (15–25)
количество половых партнеров	3 (1–5)	2 (1–5)
количество беременностей в настоящий момент, абс. ч. (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
количество родов, абс. ч. (%)	3 (72,7)	0 (0)
количество искусственных прерываний беременности, абс. ч. (%)	0 (0)	0 (0)
количество выкидышей, абс. ч. (%)	0 (91)	0 (94,4)
хронические гинекологические заболевания на момент исследования, чел. (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
наличие инфекций, передаваемых половым путем, в анамнезе, %	46	11,10
наличие эрозии шейки матки, %	72,70	38,80
оперативные вмешательства на яичниках	0 (0,00)	0 (0,00)

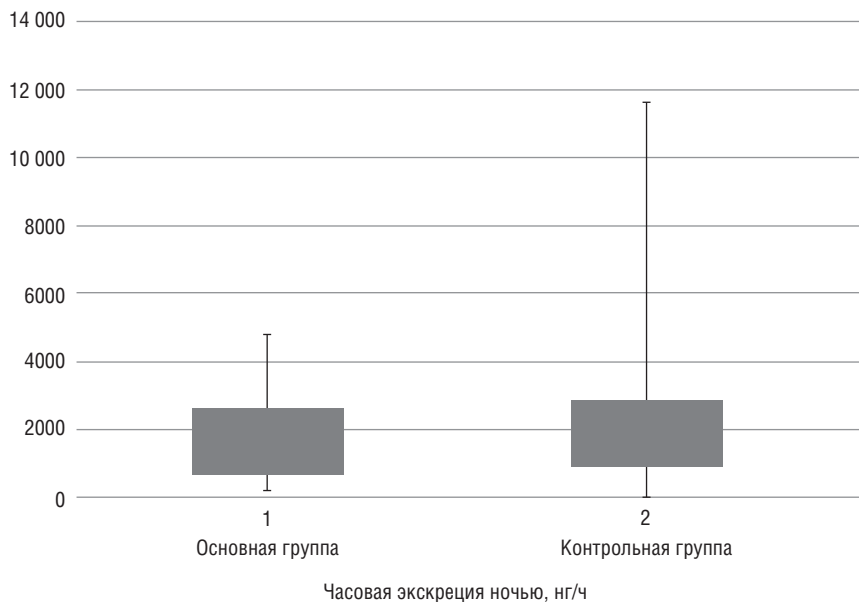


Рис. 1. Часовая экскреция ночью 6-сульфатоксимелатонина в основной и контрольной группе

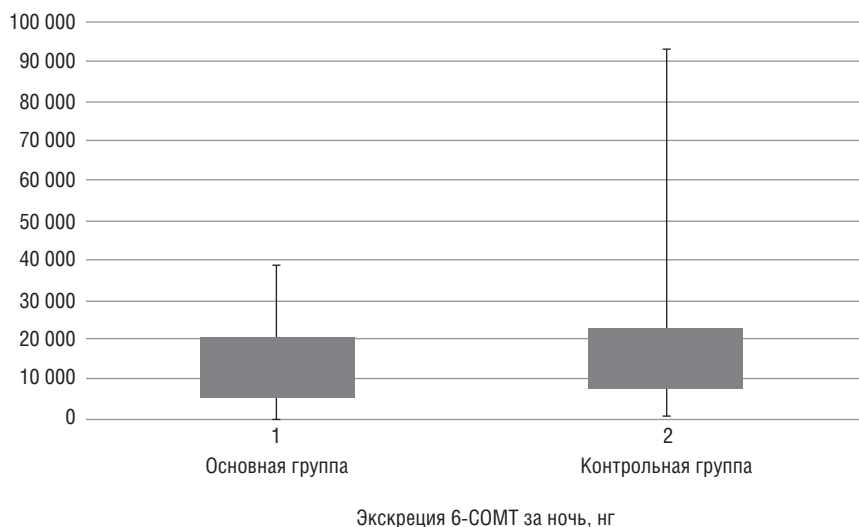


Рис. 2. Экскреция 6-сульфатоксимелатонина за ночь в основной и контрольной группе

Заключение

Обследование пациенток раннего репродуктивного возраста с различными формами туберкулеза легких и здоровых женщин раннего репродуктивного возраста не выявило различия в группах, однако стоит отметить, что, если рассматривать отдельно по возрасту и форме заболевания отмечено, чем тяжелее форма легочного туберкулеза, тем меньше организм

вырабатывает мелатонина. В контрольной группе обследовались молодые женщины без отягощенного гинекологического и соматического анамнеза, но с учетом смены суточных ритмов жизни (дежурства и т.д.) у наших респонденток выработка мелатонина также снижалась. Ведется дискуссия, стоит ли фармакологически применять мелатонин у женщин с туберкулезом легких. Наше мнение: применение мелатонина возможно, но с учетом риска полипрагмазии.

Список литературы

1. Зуев В.А., Трифонов Н.И., Линькова Н.С., Кветная Т.В. Мелатонин как молекулярный маркер возрастной патологии. Успехи геронтологии 2017; 30 (1): 62–69. [Zuev V.A., Trifonov N.I., Linkova N.S., Kvetnaia T.V. Melatonin as a molecular marker of age-related pathologies. Uspеhi gerontologii 2017; 30 (1): 62–69. (In Russ.)].

2. Карпович О.А., Шишко В.И., Шулика В.Р., Ершова М.В. Мелатонин как биомаркер острого повреждения легких при

- COVID-19-ассоциированной пневмонии. Медицинские новости 2021; 12 (327): 23–26. [Karpovich A.A., Shyshko V.I., Shulika V.R., Ershova M.V. Melatonin as a biomarker of acute lung damage in patients with COVID-19 associated pneumonia. Medicinskie novosti 2021; 12 (327): 23–26. (Grodno State Medical University, Belarus Grodno University Hospital, Belarus).
3. Кветная Т.В., Полякова В.О., Прощаев К.И., Линькова Н.С., Севостьянова Н.Н. Мелатонин как маркер старения и возрастной патологии. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина 2012; (7): 125–126. [Kvetnaja T.V., Poljakova V.O., Proshhaev K.I., Lin'kova N.S., Sevost'janova N.N. Melatonin as a marker of aging and age-related pathology. Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov 2012; (7): 125–126 (In Russ.)].
 4. Коновалов С.С., Полякова В.О., Дробинцева А.О. Мелатонин: возможность анализа маркера возраст-ассоциированной патологии в буккальном эпителии и моче. Клиническая медицина 2017; (95): 136–139. [Konovalov S.S., Polyakova V.O., Drobintseva A.O. et al. Melatonin: the possibility of analyzing a marker of age-associated pathology in buccal epithelium and urine. Klinicheskaja medicina 2017; (95): 136–139 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-136-139.
 5. Прощаев К.И., Кветная Т.В., Аргвлиани Л.Н., Позднякова Н.М. Мелатонин и его роль в нейроиммуноэндокринных механизмах формирования полиморбидности при метаболическом синдроме, ассоциированном с климаксом. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке 2014; (16): 72–75. [Proshaev K.I., Kvetnaya T.V., Argvliani L.N., Pozdnyakova N.M. Melatonin and its role in neuroimmunoendocrine mechanisms of polymorbidity formation in menopause-associated metabolic syndrome. Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke (16): 72–75 (In Russ.)].
 6. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Роль мелатонина как компонента антиоксидантной защиты при инсомнии в перименопаузе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019; (119): 7–13. [Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. The role of melatonin as a component of antioxidant protection in perimenopausal insomnia. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakov 2019; (119): 7–13 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20191190717.
 7. Игембаева К.С., Игембаева Р.С., Токраева А.Ж., Селиханова Н.К., Саламатов А. Туберкулез легких у женщин репродуктивного возраста. Наука и здравоохранение 2014; (3): 74–75. [Igembaeva K.S., Igembaeva R.S., Tokraeva A.Zh., Selikhannova N.K., Salamatov A. Tuberculosis of the lungs in women of reproductive age. Nauka i zdravoohranenie 2014; (3): 74–75 (In Russ.)].
 8. Гопоняко С.В., Буйневич И.В., Бутько С.В., Бондаренко В.Н. Эпидемиология впервые выявленного туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста. Проблемы здоровья и экологии 2017; 3 (53): 79–83. [Goponyako S.V., Buinevich I.V., Butko S.V., Bondarenko V.N. Epidemiology of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in women of reproductive age. Problemy zdorov'ja i jekologii 2017; 3 (53): 79–83 (In Belarus)].

Поступила в редакцию 01.10.2024 г.

Сведения об авторах:

Воробцова Ирина Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; старший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: Ririna-1979@yandex.ru; ORCID 0000-0002-6588-2847;

Кольцова Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением генитального туберкулеза ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: koltsovy@mail.ru; ORCID 0009-0009-7228-1220;

Муртузалиева Альбина Абакаровна — врач отделения генитального туберкулеза ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ginekolog.2014@mail.ru; ORCID 0009-0008-2310-2444;

Фригина Виктория Олеговна — студентка IV курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: vfrigina@mail.ru; ORCID 0009-0007-3623-7770.

Выражаем благодарность научному сотруднику НИИ фтизиопульмонологии Пустыгиной Антонине Васильевне за работу над нашим проектом.