

УДК: 612.018-014.4-662.9+611·65/67+612·62

ОСОБЕННОСТИ МЕЛАТОНИНОВОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНОЙ ХРОНОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И СВЕТОВАЯ ДЕПРИВАЦИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Заводнов О.П., Закружная М.А., Боташева Т.Л., Авруцкая В.В.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии»
Минздрава России, Ростов-на-Дону*

Ростов-на-Дону, Россия (344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43) secretary@rniiap.ru

В статье представлены данные об особенностях мелатонинового обмена и течения климактерического периода в зависимости от хронофизиологической и стереофункциональной организации женского организма. Выявлены гормональные предикторы климактерического синдрома, обнаружено снижение уровня мелатонина в суточной моче у женщин в перименопаузе, наиболее высокие показатели мелатонина сульфата зарегистрированы у женщин с хронотипом «жаворонки»; наиболее низкие показатели – у «сов». У женщин с хронотипом «совы» отмечена наибольшая дисперсия показателей мелатонина. Отмечено снижение уровня мелатонина сульфата при тяжелой форме климактерического синдрома. Изучено терапевтическое влияние световой депривации у женщин перименопаузального возраста. Предложен высокоэффективный дополнительный способ профилактики и лечения климактерического синдрома за счет регулирования секреции мелатонина с помощью солнцезащитных линз.

Ключевые слова: климакс, хронофизиологические и стереофункциональные особенности женского организма, климактерический синдром, хронотип, латеральный поведенческий фенотип, мелатониновый обмен, световая депривация.

PECULIARITIES OF MELATONIN EXCHANGE IN WOMEN WITH DIFFERENT CHRONOPHYSIOLOGICAL AND STEREOFUNCTIONAL ORGANISATION OF REPRODUCTIVE SYSTEM AND LIGHT DEPRIVATION IN PROFYLAXIS OF CLIMACTERIC SYNDROME

Zavodnov O.P., Zakruzhnaya M.A., Botasheva T.L., Avrutskaya V.V.

Federal State Budget Establishment “Rostov-on-Don Research Institute of Obstetrics and Pediatrics” of Ministry of Health and Social Development, Rostov-on-Don

Rostov-on-Don, Russia (344012, Rostov-on-Don, Mechnikova str., 43) secretary@rniiap.ru

The article presents data on peculiarities of melatonin exchange in climacteric period in dependence on chronophysiological and stereofunctional organization of female organism. We revealed hormonal predictors of climacteric syndrome, we revealed the depression of melatonin level in daily urine in women of perimenopausal period, we recorded the highest mean of melatonin sulfate in women with chronotype “lark”, the lowest rates- in women with “owl” chronotype. In women with an “owl” chronotype we revealed the highest dispersion of melatonin rates. We also revealed decreased levels of melatonin sulfate in severe forms of climacteric syndrome in women of perimenopausal period. We also studied the therapeutic influence of light deprivation in women in premenopause. We proposed a highly efficient additional way of prophylaxis and treatment of climacteric syndrome by regulation of melatonin secretion with the help of sun lenses.

Key words: climax, chronophysiological and stereofunctional peculiarities of woman' organism, climacteric syndrome, chronotype, lateral behavioral phenotype, melatonin exchange, light deprivation.

Во второй половине XX столетия, в связи с влиянием социально-экономических и культуральных факторов, изменилась структура семьи, уменьшился коэффициент воспроизводства (в пересчете на одну семью), что привело к изменению времени наступления климакса и особенностей его течения. Ситуация усугубляется отсутствием четких критериев определения нормального и осложненного течения климактерического периода, как переходного периода от зрелости к старости (Сметник В.П., 2001)[4]. Данные литературы свидетельствуют, что в последние годы все чаще отмечается патологическое течение климакса примерно у 50 % женщин в популяции; у 65-70 % патологический климактерий протекает в виде климактерического синдрома, обусловленного эстрогендефицитным состоянием, что сопровождается нейровегетативными, эндокринно-метаболическими и психо-эмоциональными нарушениями (Сметник В.П., 2001) [4]. Данные литературы свидетельствуют, что особенности течения климактерического периода в значительной степени определяются адаптивностью и резистентностью женского организма (Черноситов А.В., 2004) [5]. В свою очередь, формирование адаптационной специфики зависит от функционирования репродуктивной системы (Порошенко А.Б., 1985) [6]. Многократная повторяемость на протяжении эволюции в жизни отдельных женских особей многочисленных беременностей, родов, лактаций привела к формированию парной и ритмичной морфофункциональной организации аппарата женской репродукции, что сопровождалось усилением стандартных, но существенно модулированных репродуктивной спецификой защитно-компенсаторных механизмов. В связи с этим, одними из ведущих подходов к изучению адаптационных процессов в женском организме является хронофизиологический (Агаджанян Н.А. с соавт., 2004) [1] и стереофункциональный (Порошенко А.Б., 1985; Орлов В.И., Боташева Т.Л., 2004) [1,5,6] подходы. С хронофизиологических позиций в процессе эволюции наибольшее значение приобрели суточные (циркадианные) биоритмы, включающие в себя цикл «сон-бодрствование», а со стереофункциональных – принцип морфологической и функциональной «симметрии-асимметрии» женской репродуктивной системы. До наступления первой беременности в норме у женщин репродуктивного возраста ежемесячно формируется фолликулярно-овуляторная функциональная система, представленная одним доминантным яичником. При огромной функциональной нагрузке на женский репродуктивный аппарат (за 40–45 лет функционирования яичников происходит 480–540 овуляций), наибольшее число из которых приходится на правый яичник. На уровне центра эти процессы представлены функционированием и доминированием височно-теменной коры контрлатерального по отношению к яичнику полушария мозга. Ежемесячный, циклически повторяющийся

латерализованный процесс созревания яйцеклетки в доминантном яичнике опосредует формирование доминантного афферентно-эфферентного рефлекторного контура, который является правоориентированным в 61 % случаев у подавляющего большинства женщин репродуктивного возраста. Однако влияние стереоизомерии репродуктивного аппарата на функциональные процессы в женском организме на этапе пременопаузы и климакса практически не изучено.

По данным некоторых авторов для климактерического периода характерен полиморфизм различных соматических отклонений, к числу которых, в первую очередь, необходимо отнести психоэмоциональные (Анисимов В.Н., 2007)[2] и диссомнические расстройства. В связи с выраженными изменениями цикла «сон-бодрствование» во время климакса отмечается значительный интерес к изучению регуляторной роли эпифиза и свойств его гормонов, особенно мелатонина. В связи с биоритмологическим характером деятельности, эпифиз с помощью мелатонина обеспечивает модуляторную подстройку метаболических процессов женского организма к меняющимся в течение суток условиям среды обитания. Возрастное снижение секреции мелатонина в организме сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и о прогрессивном угасании фертильной функции женщины.

В литературе имеются крайне ограниченные данные об особенностях течения климактерического периода с точки зрения хронофизиологической и стереофункциональной организации женского организма, а также данных о хронолатеральных предикторах различных функциональных отклонений во время климакса.

Целью работы явилось изучение особенностей мелатонинового обмена и течения перименопаузального периода при различной хронофизиологической и стереофункциональной организации женского организма, а также разработка способа профилактики климактерического синдрома.

Материалы и методы исследования: было обследовано 186 женщин в возрасте 45–50 лет (период менопаузы) – основная группа, и 182 женщины в возрасте 35–40 лет – контрольная группа. Все женщины обратились в поликлиническое отделение ФГУ «РНИИАП» Минздравсохранения России для профилактического осмотра.

Критериями включения явились: возраст женщин 45–50 лет с сохраненным или нарушенным менструальным циклом (период менопаузы) и женщины репродуктивного возраста (на основании гормонального исследования). Из исследования

исключали женщин в менопаузе (отсутствие менструации один год и более), женщин репродуктивного возраста с эндокринной и экстрагенитальной патологией. Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение обследования и лечения, объем которых одобрен Этическим Комитетом РНИИАП. Рандомизация выборки осуществлялась методом «Монета».

Обследование проводилось с помощью рутинных методов: сбор анамнеза, жалобы, гинекологический осмотр, кольпоскопия, ультразвуковое исследование органов малого таза на пятый день менструального цикла.

Для получения общеклинической картины все женщины были проконсультированы терапевтом, невропатологом, проведен мониторинг артериального давления (АД), электрокардиография (ЭКГ) и электроэнцефалографический 3-х часовой видеомониторинг (ЭЭГ), рентгенография черепа. 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.

Клинико-лабораторные исследования: исследование отделяемого из влагалища, цитология мазков на атипичные клетки, определение уровня половых гормонов в крови (ЛГ, ФСГ) с 3–8 дней менструального цикла, определение концентрации мелатонина в моче методом иммуноферментного анализа (ELISA) фирмы DRG, США.

Хронотип определяли с помощью теста О. Остберга (1976). По результатам проведенного тестирования все женщины были разделены на 3 подгруппы: 0–7 баллов – «жаворонки»; 8–12 баллов – «аритмики» и 13–20 баллов – «совы». Для определения исходного латерального поведенческого фенотипа (ЛПФ) использовали модифицированный тест Аннет [3]. Обработка данных осуществлялась с использованием лицензионного пакета STATISTICA версии 6.0 и EXCEL 2003, SPSS 13.0, MegaStat.

Результаты

На первом этапе исследования было изучено влияние морфофункциональных асимметрий женской репродуктивной системы на характер течения преклимактерического периода. При сравнительном анализе латерального поведенческого фенотипа у женщин клинических групп было обнаружено, что из 13 показателей теста достоверное влияние на вероятность развития климактерического синдрома оказали градации теста «ширина ногтевого ложа мизинцев рук» (левосторонняя асимметрия ногтевых лож у женщин с преимущественно правыми признаками фенотипа) и сенсомоторные признаки «ведущее ухо» и «ведущий глаз» (разнонаправленность слухового и зрительного признаков).

Представленные результаты свидетельствуют о том, что разнонаправленность признаков теста, определяющих «рукость» (морфологический признак левшества – левый признак «ширина ногтевого ложа мизинцев рук» – у женщин с преобладанием правых признаков фенотипа), а также и разнонаправленность сенсомоторных признаков «ведущий глаз» и «ведущее ухо» могут служить маркерами «конкурентных отношений» на уровне центральных звеньев регуляции репродуктивными процессами. В свою очередь, «конкуренция по центру» способствует возникновению гормональной и вегетативной дисфункции, формированию климактерического синдрома, на фоне которого отмечается значительное снижение адаптивных возможностей женского организма в пери-, пре- и менопаузе.

На следующем этапе нами проведено изучение уровня мелатонина сульфата в утренней моче женщин, в зависимости от хронотипа (таблица 1).

В структуре хронотипа как в основной, так и в контрольной группах преобладали «аритмики» (57 % и 52 % соответственно). Однако число «жаворонков» было больше у женщин в основной клинической группе (31 % и 26 % соответственно), тогда как «совы» преобладали в контрольной группе (22 %).

Наиболее высокие значения уровня мелатонина сульфата были обнаружены в группе контроля у женщин с фенотипом «жаворонки». Было выявлено статистически достоверное снижение его у женщин в пременопаузе в 1,5–2,5 раза по сравнению с женщинами репродуктивного периода.

Анализ полученных данных позволил установить, что на фоне общего снижения уровня исследуемого гормона в моче у женщин в пременопаузе, наиболее высокие показатели мелатонина сульфата зарегистрированы у женщин с хронотипом «жаворонки»; наиболее низкие – у «сов» как в основной, так и контрольной группах. Кроме того, у женщин с хронотипом «совы» также отмечалась наибольшая дисперсия показателей мелатонина.

Таблица 1

Уровень мелатонина сульфата в суточной моче женщин исследуемых групп в зависимости от характера хронотипа

| Характер хронотипа пациенток | Группы профилактического осмотра женщин | |
|------------------------------|---|------------------------------------|
| | основная группа n=186 (нг/мл) | контрольная группа n=182(нг/мл) |
| «жаворонки» | 59,4±6,3 | 81,5±7,3 |
| «совы» | 43,7±5,7 | 72,1±6,8 |
| «аритмики» | 33,4±6,9 | 64,2±9,2 |

В зависимости от степени выраженности климактерического синдрома (КС), данные распределились следующим образом: уровень мелатонина сульфата в суточной моче у женщин с тяжелой степенью КС составил $34,87 \pm 3,2$ нг/мл, что в 2,3 раза ниже, чем у здоровых. При КС средней и легкой степени тяжести показатели достоверно не отличались и составили $45,12 \pm 7,64$ нг/мл и - $46,76 \pm 11,53$ нг/мл, что в 1,7 раза ниже группы сравнения.

Согласно данным литературы световая депривация способствует увеличению синтеза мелатонина [1], в связи с чем данный способ был использован для нормализации мелатонинового обмена у женщин в обследуемой выборке. Для этого, помимо стандартной медикаментозной терапии, женщинам было предложено ежедневное использование солнцезащитных очков в светлое время суток с мая по август. Для достижения максимального терапевтического эффекта были использованы поликарбонатные линзы, не пропускающие ультрафиолетовые лучи и имеющие затемнение менее 3 (т.е. пропускающие более 18 % светового потока).

Женщинам в обследуемой группе дополнительно к традиционному медикаментозному лечению рекомендовали частичную световую депривацию, заключающуюся в применении очков с тонированными линзами серого или коричневого цвета со степенью затемнения не менее 3 (пропускают свет не более 18 %) в светлое время суток, в период с мая по сентябрь вне помещения. Лечение проводили в амбулаторных условиях. Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось в течение шести месяцев. Верификация функционального состояния пациенток осуществлялась на основании оценки вегетативного статуса, показателей кровотока в сосудах вертебрально-базиллярного бассейна (реоэнцефалография и доплерометрия), показателей психоэмоционального статуса и гормонального профиля на 6-й день менструального цикла. Степень выраженности КС оценивали до и после лечения по данным модифицированного менопаузального индекса (ММИ) в баллах. Оценку состояния пациенток по вышеприведенным данным выполняли через 1 и 6 месяцев после лечения.

По истечении курса комплексной профилактики (КП) путем ограничения воздействия дневного света (частичной световой депривации) с использованием светофильтров, отмечалось улучшение общего состояния больных, снижалась частота приливов и потливости, уменьшалось головокружение, нормализовались артериальное давление и ночной сон. Регистрировалось улучшение церебральной гемодинамики по данным реоэнцефалографии и доплерометрии сосудов шеи и головы. По данным кардиоинтервалографии нами была отмечена благоприятная динамика в нормализации вегетативного тонуса, особенно у женщин с выраженной активностью

парасимпатического отдела ВНС, положительные изменения в психоэмоциональной сфере, что выразалось в достоверном уменьшении тревоги и депрессии, ипохондрического настроения, пессимизма, повышении настроения и гормонального профиля (таблица 2).

Таблица 2

Показатели гормонального профиля пациенток с климактерическим синдромом до и после проведения курса комплексной профилактики (КП)

| Исследуемые гормоны | Показатели гормонального профиля в крови женщин с КС | |
|---|--|---------------------------|
| | До проведения курса КП | После проведения курса КП |
| Лютеинизирующий гормон, мЕД/мл мМЕ/л | 9,4±1,6 | 4,2±0,7 |
| Фолликулостимулирующий, мМЕ/л | 15,1±2,6 | 3,4±0,6 |
| Эстрадиол общий, пг/мл | 29,3±5,0 | 51,9±8,8 |
| Прогестерон, нг/мл | 1,3 ±0,2 | 6,4 ±1,1 |
| Тестостерон общий, нМ/л | 1,8±0,3 | 0,6±0,1 |

Анализ полученных данных позволил установить, что на фоне общего снижения уровня мелатонина в моче у женщин в пременопаузе наиболее высокие показатели мелатонина сульфата зарегистрированы у женщин с хронотипом «жаворонки»; наиболее низкие – у «сов». В зависимости от стереофункциональной специфики женского организма, вероятность проявления климактерического синдрома повышается при контрнаправленности показателей латерального поведенческого фенотипа, свидетельствующей о преобладании процессов функциональной симметрии. У женщин с тяжелой степенью климактерического синдрома отмечается значительное снижение уровня мелатонина сульфата в суточной моче. В результате использования световой депривации у 96 % пациенток был достигнут пролонгированный лечебный результат. Предложенный способ профилактики и лечения нейровегетативной формы климактерического синдрома позволил снизить фармакологическую нагрузку на женский организм, ускорить время наступления ремиссии и значительно улучшить качество жизни женщины.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Авруцкая В.В., Боташева Т.Л. Некоторые аспекты репродуктивной экологии женщин, проживающих в Ростовской области / Н.А. Агаджанян, В.В.

- Авруцкая, Т.Л. Боташева и др. // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – №4 (10). – С. 35–38.
2. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. /В.Н. Анисимов. – СПб, Система, 2007. – 40 с.
 3. Брагина И.И., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
 4. Кулаков В.И.Сметник В.П. Руководство по климактерию. – М.: МИА, 2001. – 685 с.
 5. Орлов В.И., Черноситов А.В., Сагамонова К.Ю. Межполушарная асимметрия мозга в системной организации процессов женской репродукции. Функциональная межполушарная асимметрия // Глава хрестоматии. – М.: Научный мир, 2004. – С.411-443.
 6. Порошенко А.Б. Нейрофизиологический анализ природы и свойств асимметрии женской репродукции: Дисс... канд. биол. наук: 03.00.13 / Защищена 24.12.85; Утв. 01.10.86. – Ростов-на-Дону, 1985. – 285 с.

Рецензенты:

Рымашевский А.Н., д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г.Ростов-на-Дону.

Черноситов А.В., д.б.н., профессор кафедры медико-педагогических проблем педагогического института ЮФУ, ФГАОУ ВПО « Педагогический институт Южного федерального университета», г.Ростов-на-Дону.