

ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЧНОЙ СВЕТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА МЕЛАТОНИНОВЫЙ ОБМЕН И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Заводнов О.П.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. (344012, ГСП-704, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, e-mail: Secretary@rniiap.ru).

В статье изложены результаты исследования уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче, гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ), эстриола, прогестерона и тестостерона в крови женщин до и после частичной световой депривации, достигаемой при использовании поликарбонатных светозащитных линз. Показана нормализация уровня мелатонина и гормонов на фоне частичной световой депривации у женщин с климактерическими нарушениями. Наибольший эффект достигнут у женщин с нейровегетативной формой климактерического синдрома в перименопаузальном периоде по сравнению с менопаузой. Повышение секреции мелатонина является адаптивной реакцией организма на увеличение продукции гонадотропинов. Обнаруженное нами достоверное снижение уровня гонадотропных гормонов после частичной световой депривации, по-видимому, связано с возрастанием блокирующего эффекта мелатонина, уровень которого на фоне депривирующего воздействия значительно повышается.

Ключевые слова: частичная световая депривация, поликарбонатные линзы, мелатониновый обмен, 6-сульфатоксимелатонин, гонадотропные и половые гормоны, перименопаузальный период, климактерический синдром.

INFLUENCE OF PARTIAL LIGHT DEPRIVATION ON MELATONIN EXCHANGE AND WOMEN HORMONAL STATUS IN PERIMENOPAUSAL PERIOD

Zavodnov O.P.

Federal State Budget Establishment "Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics" of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation. (344012, Rostov-on-Don, Mechnikova str., 43, e-mail: Secretary@rniiap.ru).

The article presents data on investigation of 6-sulfatoximelatonine urine level, honadotropic hormones (LH, FSH), estriol, progesterone and testosterone blood serum level in women before and after partial light deprivation, that was achieved with the help of light-shielding polycarbonate lenses. We revealed normalization of melatonine level and other hormones in using of partial light deprivation in women with climacteric disorders. The most significant effect was showed in women with neuro-vegetative form of climacteric syndrome in perimenopausal period in comparison with menopause. Increased secretion of melatonin is an adaptive response of the body to the increase production of gonadotropins. A significant decrease of gonadotropins after partial light deprivation seems to be associated with an increase in the blocking effect of melatonin, which level is greatly increased in light deprivation.

Key words: partial light deprivation, polycarbonate lenses, melatonine exchange, 6-sulfatoximelatonine, honadotropic and sex hormones, perimenopausal period, climacteric syndrome.

Введение.

Вопросы психофизиологии климактерического периода все чаще рассматриваются в современной литературе. Значительное внимание в этих исследованиях уделено психофизиологическим аспектам возникновения различных осложнений на этапе перименопаузы [7]. В последние годы существенные преобразования среды обитания и увеличение числа внешних стрессоров сопровождаются изменением привычных способов адаптации женского организма, в связи с чем все чаще отмечается патологическое течение

климактерического периода (КП) (до 50% женщин в популяции); у 65-70% патологический климактерий протекает в виде климактерического синдрома (КС) [5; 7].

Патогенез климактерического синдрома нельзя считать окончательно изученным. На сегодняшний день принято считать, что КС определяется инволюционными процессами в яичниках и ослаблением их гормональной функции. У 60-80% женщин имеют место различные клинические проявления эстрогендефицитного состояния [4; 7], что сопровождается нейровегетативными, метаболическими и психоэмоциональными нарушениями.

В связи с выраженными изменениями цикла «сон – бодрствование» у женщин во время климакса, отмечается значительный интерес к изучению регуляторной роли эпифиза и свойств его гормонов, особенно мелатонина [6]. 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. Эстрогендефицитное состояние, развивающееся на фоне возрастного снижения и «выключения» функции яичников, которое характерно для женщин в постменопаузе, может сопровождаться развитием нейроэндокринных изменений, в частности изменением функции гипоталамической и лимбической систем и секреции нейрогормонов. В состоянии постменопаузы изменяется синтез, выделение и активность нейротрансмиттеров, пластичность и синаптические связи нейронов. Механизм нейроэндокринных изменений на уровне гипоталамической и лимбической систем заключается в снижении допаминергического и увеличении норадренергического тонуса, что связано со снижением активности опиоидергической системы. Так, доказано, что гонадэктомия снижает концентрацию дофамина и повышает концентрацию норадреналина в гипоталамусе. Кроме того, возрастает активность тирозин-гидроксилазы, а, следовательно, и скорость кругооборота норадреналина в центральной нервной системе [8]. В свою очередь, изменение активности катехоламинов играет значительную роль в работе репродуктивной системы. Так было показано, что хроническое введение старым самкам крыс L-дофа восстанавливает у них эстральные циклы [10]. В настоящее время получено множество убедительных данных о влиянии мелатонина на процессы полового созревания и репродукции. Об этом, в частности, свидетельствует обнаружение рецепторов, чувствительных к этому гормону в репродуктивных органах и наличие рецепторов, чувствительных к половым стероидам в эпифизе [9].

Как уже указывалось выше, мелатонин обладает антигонадотропными свойствами. У человека резкое снижение уровня мелатонина в период полового созревания, продолжающееся в среднем до 20-летнего возраста, способствует активации гонадотропной

функции гипофиза, выработке фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, что оказывает стимулирующее влияние на половые железы. Этот механизм обеспечивает включение репродуктивной функции [7]. В настоящее время проводятся исследования, посвященные изучению роли мелатонина в патогенезе климактерического синдрома. Существует предположение, что десинхронизация цикличности работы эпифиза, проявляющаяся в прогрессирующем снижении амплитуды ночных пиков мелатонина, может быть причиной наступления менопаузы. В экспериментальной модели при постоянном воздействии света и соответствующем снижении его уровня у крыс развивается персистирующий эструс, являющийся физиологическим эквивалентом климактерического периода у женщин. Установлено, что постоянное освещение приводит к нарушению гормонального баланса и ускоряет процессы старения. Ключевая роль в этих нарушениях отводится нарушению циклической продукции гонадотропинов и половых стероидов на фоне изменения уровня мелатонина [1].

Цель исследования. Изучение характера изменений уровня мелатонина и половых гормонов при создании частичной световой депривации с помощью поликарбонатных линз и выявление коррекционного эффекта у женщин с климактерическими нарушениями в перименопаузальном периоде.

Материалы и методы исследования. Всего было обследовано 184 женщины в возрасте от 35 до 60 лет. Критериями включения при формировании групп явились классификация стадий и номенклатур репродуктивного и пострепродуктивного периодов жизни женщины [7]. На основании проведенных ретроспективных обследований были сформированы следующие группы: I группу составили 63 женщины позднего репродуктивного возраста (35-40 лет), у которых полностью отсутствовали любые проявления климактерических нарушений. Две основные группы составили женщины в периоде перименопаузы: во II группу вошли 59 женщин в периоде пременопаузы от 41 года до 50 лет; в III группу – 62 женщин в периоде постменопаузы от 51 года до 60 лет. В рамках основных групп обследования на основании субъективной оценки климактерических нарушений по индексу Куппермана в модификации Е.В. Уваровой были выделены подгруппы: в подгруппу IIa вошли пациентки в периоде пременопаузы без проявлений климактерического синдрома (34) и IIб – с его наличием (25); в подгруппу IIIa вошли пациентки в периоде постменопаузы без проявлений климактерического синдрома (15) и IIIб – с его наличием (47).

У женщин II и III групп проводили частичную световую депривацию (при ограничении поступления светового потока в глаза женщины в условиях естественной освещенности) при помощи оптических линз с фотохромным покрытием: минеральные

фотохромные линзы «Glare Control» компании «Corning». Линзы выполнены из шести типов фотохромных минеральных материалов, поглощающих видимый синий диапазон спектра и различающихся границей отрезания коротковолновой области спектра – от 450 до 550 нм. Они предназначены для людей, страдающих повышенной светочувствительностью, и в них предусмотрена автоматическая подстройка линзы к уровню освещенности. Использование очков со светозащитными линзами осуществлялось ежедневно в условиях пребывания на открытом солнце курсом не менее 30 дней в период с мая по октябрь.

Результаты исследований. При изучении суточного цикла «сон – бодрствование» особое внимание уделяется исследованию регуляторной роли эпифиза и свойств его гормонов, особенно мелатонина [1]. В связи с биоритмологическим характером деятельности эпифиз посредством мелатонина обеспечивает модуляторную подстройку метаболических процессов женского организма к меняющимся в течение суток условиям среды обитания. Возрастное снижение секреции мелатонина сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и о прогрессивном угасании фертильной функции женщины [6]. В последние годы установлен факт, что секреция мелатонина в суточном цикле «сон – бодрствование» у стареющих организмов представляет собой один из важнейших подходов к лечению и профилактике возрастных заболеваний, в том числе к лечению климактерического синдрома [2].

На первом этапе исследования был проведен анализ показателей экскреции 6-COMT у женщин обследуемых групп (таблица 1). Обнаружено достоверное снижение уровня мелатонина в утренней моче женщин периодов перименопаузы по сравнению женщинами репродуктивного периода (в 1,9 и 3,8 раза в подгруппе IIa и IIб соответственно; в 2 и 4,7 раза в подгруппе IIIa и IIIб соответственно) (таблица 1). Полученные данные совпадают с результатами, представленными ранее другими авторами [3].

Таблица 1 – Уровень 6-сульфатоксимелатонина у женщин обследуемых групп (M±m)

	I n=63	IIa n=34	IIб n=25	IIIa n=15	IIIб n=47
Уровень 6-COMT	71,9±16,4**/**	42,8±12,3**/**	18,5±11,3*	35,3±9,4**/**	15,4±10,2*

p<0,05;

* статистически обоснованные различия относительно I группы;

** статистически обоснованные различия относительно IIб группы;

*** статистически обоснованные различия относительно IIIб группы.

Полученные результаты свидетельствуют о более низких значениях мелатонина в

пременопаузальном и менопаузальном периодах, что соответствует данным литературы [1]. Ключевая роль в этих изменениях отводится нарушению циклической продукции гонадотропинов и половых стероидов, происходящая на фоне уменьшения экскреции мелатонина [6].

В зависимости от степени тяжести климактерического синдрома (менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой) у женщин Пб и Шб групп было обнаружено, что уровень мелатонина сульфата в суточной моче у женщин с тяжелой формой КС как во Пб, так и Шб группах составлял $34,87 \pm 3,2$ нг/мл и $32 \pm 2,8$ нг/мл соответственно, что в 2,3 раза ниже, чем у женщин без КС. При КС средней и легкой степени тяжести показатели достоверно не отличались и составили $45,12 \pm 7,64$ нг/мл во Пб и $44,2 \pm 3,5$ нг/мл в Шб группах (при среднетяжелой форме КС) и $46,76 \pm 11,53$ нг/мл во Пб и $46,01 \pm 9,81$ нг/мл в Шб группах (при легкой форме КС).

На следующем этапе исследования проводилось изучение особенностей мелатонинового обмена до и после частичной световой депривации у женщин с наличием климактерических нарушений в пременопаузальном и менопаузальном периодах (табл. 2). В результате использования поликарбонатных линз выявлено модулирующее влияние световой депривации на мелатониновый обмен, что выражалось в повышении уровня 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче женщин. После проведения частичной световой депривации в подгруппе Пб обнаружено достоверное ($p < 0,005$) увеличение секреции 6-сульфатоксимелатонина в 2,1 раза, в постменопаузе (Шб группа) – в 2,5 раза (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели 6-сульфатоксимелатонина у женщин обследуемых групп до и после частичной световой депривации ($M \pm m$)

	I n=63	IIa n=34	IIб n=25 до чсд	IIб n=25 после чсд	IIIa n=15	IIIб n=47 до чсд	IIIб n=47 после чсд
Уровень 6- СОМТ	$71,9 \pm 16,4$	$42,8 \pm 12,3$	$18,5 \pm 11,3^*$	$39,7 \pm 11,3$	$35,3 \pm 9,4$	$15,4 \pm 10,2^*$	$39,2 \pm 12,5$

$p < 0,005$;

* – статистически обоснованные различия между одноименными группами до и после частичной световой депривации.

Как указывалось выше, в патогенезе климактерических нарушений основная роль принадлежит изменению гормонального статуса. Особую роль играет повышение уровня гонадотропинов, которое сопровождается дефицитом эстрогенов. Это создает для организма ситуацию стресса и активизирует энергетический обмен, причем стрессовое воздействие

реализуется как на уровне центральной нервной системы и общих регуляторных систем, так и на клеточном уровне. При этом снижение пластических возможностей может привести к срыву адаптации. В то же время у женщин в пременопаузальном периоде мы наблюдали наличие различных проявлений КС, при незначительном снижении уровня эстрагенов и нормальном уровне гонадотропных гормонов.

В результате исследования гормонального статуса у женщин в периоде постменопаузы, несмотря на субъективное улучшение состояния, после терапевтического воздействия и уменьшения проявлений КС уровень гормонов достоверно не изменялся. Тогда как у женщин в пременопаузальном периоде после проведения частичной световой депривации нами обнаружено достоверное снижение уровня ЛГ и ФСГ в группе Пб в 2,2 и 3,6 раза соответственно (табл. 3). При этом периферическое звено – уровень эстрадиола и прогестерона повысился на 40% и 70% соответственно. Постепенное снижение уровня общего тестостерона происходит в периоде перименопаузы по мере снижения продукции андрогенов в яичниках и коре надпочечников. После частичной световой депривации нами обнаружено двухкратное увеличение его уровня у женщин в пременопаузе в пределах физиологической для репродуктивного периода нормы.

Таблица 3 – Показатели гормонального профиля пациенток обследуемых групп до и после частичной световой депривации

	I n=63	IIa n=34	IIб n=25 до чсд	IIб n=25 после чсд	IIIa n=15	IIIб n=47 до чсд	IIIб n=47 после чсд
ЛГ, мМЕ/л	4,1±0,8	6,2±1,1	9,1±1,3	4,2±0,7*	20,7±2,3	29,8±4,1	27,5±3,1
ФСГ, мМЕ/л	5,3±1,2	9,3±0,8	12,4±1,9	3,4±0,6*	35,0±4,2	42,8±3,2	39,8±4,7
Эстрадиол общий, пг/мл	63,3±4,7	42,8±1,2	30,2±4,7	51,9±8,8*	31,5±4,1	20,7±3,7	26,4±5,2
Прогестерон, нг/мл	5,2±0,7	4,1±1,1	2,1±0,7	6,4 ±1,1*	3,4±0,7	2,0±0,5	3,6±0,8
Тестостерон общий, нг/л	1,2±0,1	0,9±0,2	0,6±0,1	1,4±0,6*	0,7±0,2	0,5±0,3	0,7±0,3

$p < 0,005$;

* – статистически обоснованные различия между одноименными группами до и после частичной световой депривации.

Выводы. Выявленные закономерности подтверждают существование отрицательной обратной связи между уровнем секреции мелатонина и концентрацией эстрогенов в плазме

крови. Кроме того, повышение секреции мелатонина является адаптивной реакцией организма на увеличение продукции гонадотропинов. Обнаруженное нами достоверное снижение уровня гонадотропных гормонов после частичной световой депривации, по-видимому, связано с возрастанием блокирующего эффекта мелатонина, уровень которого на фоне депривирующего воздействия значительно повышается.

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. – 2008. – Т. 39. – № 4. – С. 40–65.
2. Дюкова Г.М. Состояние психовегетативной и сексуальной сфер у женщин в перименопаузе / Г.М. Дюкова, В.П. Сметник, Н.А. Назарова // Руководство по климактерию / под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. – М. : МИА, 2001. – С. 361-383.
3. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. – СПб. : ДЕАН, 2005. – 144 с.
4. Кулаков В.И. Руководство по климактерию / В.И. Кулаков, В.П. Сметник. – М. : МИА, 2001. – 685 с.
5. Леутин В.П. Незавершенная адаптация и развитие здоровья // Первая межрегиональная научно-практическая конференция. – Томск : ТГУ, 2000. – С. 76-77.
6. Подвигин С.П. Влияние эпифизарного гормона мелатонина на познавательную деятельность больных дистимией : автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 28 с.
7. Сметник В.П. Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник. – Ярославль : Литера, 2006. – 848 с.
8. Rosenfield R.L., Ehrlich E.N., Cleary N.E. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women / J Clin Endocrinol Metab. – 1972. – Vol. 34. – P. 92.
9. Scars J., Masana M. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle / J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – V. 306. – P. 694-702.
10. Stein I.E. Duration of infertility following ovarian wedge resection / West J. Surg. – 1964. – Vol. 72. – P. 237.

Рецензенты:

Крукиер И.И., д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве и педиатрии ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Друккер Н.А., д.б.н., главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве и педиатрии ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.