

З. В. Чумак

**ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И ЦИРКАДНЫЙ РИТМ**

Одесский национальный медицинский университет,  
Одесский городской центр по проблемам климактерия

**Summary.** Chumack Z. V. **FREQUENCY OF ENDOMETRIUM HYPERPALSTIC PROCESSES DETECTION AND CIRCADIAN BIORHYTHM.** – *Odessa National Medical University, Odessa Municipal Centre for Climacteric Problems.*- e-mail: [chumak-doc@rambler.ru](mailto:chumak-doc@rambler.ru). The retrospective analysis of the medical documentation of patients with hyperplasia of endometrium was carried out for the period since 2011 till 2014. The diagnosis of proliferative processes of the endometrium was pathohistologically verified. The obtained results do not exclude that the revealed instability and multi-directionality of weak correlation links does not contradict the hypothesis of the connection between the detectability of atypical processes and the level of melatonin secretion, which in turn depends on the average duration of the daylight hours. The comparison of real levels of melatonin secretion at the daytime and nighttime, the average duration of daylight with the detectability of the frequency of proliferative pathology of the endometrium shows the presence of a hidden correlative dependence under the condition of the using various statistical models of the mathematical data processing results.

**Key words:** epiphysis, melatonin, biorhythms, endometrial hyperplasia, proliferation, apoptosis

**Реферат.** Чумак З. В. **ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И ЦИРКАДНЫЙ РИТМ** В работе проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациенток с 2011 по 2014гг. с патогистологически верифицированным диагнозом пролиферативные процессы эндометрия. Полученные результаты не исключают, что выявленная неустойчивость и разнонаправленность слабых корреляционных связей, не противоречит гипотезе о связи выявляемости атипических процессов со средней продолжительностью светового дня, что может предполагать, связь с уровнем мелатонина в организме. Сопоставление реальных уровней секреции мелатонина в дневное и ночное время средней продолжительности светового дня с выявляемостью частоты пролиферативной патологии эндометрия показывает наличие скрытой корреляционной зависимости при условии использования различных статистических моделей математической обработки данных результатов.

**Ключевые слова:** эпифиз, мелатонин, биоритмы, гиперплазия эндометрия, пролиферация, апоптоз,

**Реферат.** Чумак З. В. **ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ЦИРКАДНИЙ РИТМ.** В роботі був проведений ретроспективний аналіз медичної документації пацієнток з 2011 по 2014 р.р. з патогістологічно верифікованим діагнозом проліферативних станів ендометрія. Отримані результати не виключають, що виявлена нестійкість та різнонаправленість слабких кореляційних зв'язків, не протирічить гіпотезі про зв'язок виявляємості атипових гіперпластичних станів зі середньою тривалістю світowego дня, що може допустити зв'язок з рівнем мелатоніну в організмі. Співвідношення реальних рівнів мелатоніну в денний та

нічний час, середньої тривалості світового дня з частотою виявляє мості проліферативних станів ендометрія показує наявність скритої кореляційної залежності при умовах використання різних статистичних моделей математичної обробки даних результатів.

**Ключові слова:** епіфіз, мелатонін, біоритми, гіперплазія ендометрія, проліферація, апоптоз.

Изучению онкостатического эффекта мелатонина посвящен ряд научных исследований [1, 7, 8, 15, 16], особенно это прослеживается при гормонозависимых опухолях [9]. Еще Cohen M. et al. (1978) было введено понятие относительного гиперестрогенизма при снижении функции шишковидной железы и как следствие мелатонина, что было положено им в гипотезу развития рака молочной железы. В последующем во многих работах была установлена отрицательная регуляция мелатонином нейроэндокринной оси репродуктивной системы [9, 14], влияние на эстрогеновые рецепторы, как селективного модулятора эстрогеновых рецепторов [10, 16].

Продукция мелатонина контролируется освещением [5], в результате чего прослеживается отчетливая корреляционная связь между его синтезом и внешней фотопериодичностью, за счет гипоталамического супрахиазматического ядра [2, 3, 15], секреция осуществляется в темное время суток, когда уровень гормона самый высокий [3, 4, 5]. Также установлен и сезонный ритм: поздней осенью и зимой - уровень гормона в организме повышается; весной и летом – снижается [4]. Некоторые исследователи считают, что именно изменение продукции мелатонина обуславливает сезонные перестройки организма [4, 7, 10].

Установлена связь генов клеточного митоза и апоптоза, с активностью мелатонина и «часовыми» генами (Per1, Per2, Per3, Cry-1 Cry-2 и др.) [1]. Степень ответа периферических органов и тканей контролируется также его уровнем в крови и длительностью ночной секреции [1, 10, 14].

При изучении влияния ночного освещения на физиологические параметры организма, сопровождающегося нарушением эндогенного суточного ритма и подавлением ночной секреции мелатонина [1], было установлено наступление ановуляции, ациклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов, прогестерона, с развитием гиперпластических процессов в молочных железах и матке, ускоренный климакс у грызунов и дисменорея у женщин [2]. В исследованиях было выявлено изменение концентрации мелатонина у работников ночной и дневной смен, тогда как уровни ЛГ и ФСГ соответствовали группе контроля [7], этот эффект связывают с влиянием на центральные механизмы: гипоталамус-гипофиз, опосредованный гонадотропин - релизинг гормоном [6].

Рядом экспериментальных работ подтверждается повышение опухолеобразования и увеличение смертности при постоянном освещении [1, 4, 8]. Другие авторы указывают на способность мелатонина уменьшать опухолевый рост культуры рака молочной железы за счет ингибции пролиферации клеток, ангиогенеза, усиления экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста -1, а также отмечают его значение в адгезии, миграции, инвазии и апоптозе клеток [16]. При изучении механизмов влияния мелатонина на клетки рака молочной железы установлено изменение активности и экспрессии ферментов, участвующих в локальном синтезе эстрогенов: снижение активности ароматазы и сульфотрансферезы [9]. Установлен его седативный, анксиолитический [11], обезболивающий [12], гипотензивный [13] противовоспалительный [8] эффекты, антидепрессивное влияние [15].

**Цель исследования:** изучить связь частоты развития пролиферативных процессов эндометрия и средней продолжительности светового дня.

**Материалы и методы исследования.** Мы провели ретроспективный анализ историй болезней, гистологических журналов пациенток с 2011 по 2014 г. г. с патогистологически верифицированным диагнозом «пролиферативные процессы эндометрия», в клиническом учреждении родильного дома №5 г. Одессы. В результате дифференциации гиперпластических процессов использована классификация ВОЗ (1994), были выделены следующие группы: гиперплазия эндометрия (ГЭ) – простая, комплексная гиперплазия без атипии; атипичная гиперплазия эндометрия (АГ) – простая, комплексная гиперплазия с

атипией; полипы эндометрия (ПЭ); аденокарцинома (АК).

С открытых астрономических баз данных [timeanddate.com] были получены данные о длительности светового дня, что использовалось для оценки связи средней продолжительности светового дня (СПСД) с проявлениями пролиферативных процессов эндометрия. Для расчета среднестатистических величин использовали самостоятельно разработанную и написанную в Delphi программу.

В окончательных расчетах с первичных матриц данных были исключены промежутки времени и статистические данные о выявлении частоты пролиферативных процессов в то время, когда лечебное учреждение не функционировало.

Статистическая обработка проведена методом непараметрического корреляционного анализа Спирмена, при помощи программного обеспечения Statistica 13.0 (DellStatSoftInc., США)

### ***Результаты исследования и их обсуждение***

Длительность светового дня не постоянна, она подчинена определенным астрономическим законам. Световой день представляет время от восхода - до захода Солнца. От продолжительности светового дня зависит годовой цикл, которому подчинено все живое. Достаточно наглядно эта зависимость прослеживается на жизни растений. Человек, как часть биосферы, также определенным образом реагирует на длительность светового дня, несмотря на то, что режим его жизни подчинен ежедневному рабочему ритму.

Таблица 1

**Средняя продолжительность светового дня в г. Одессе в 2011-14 г. г.**

<b>Месяц/ Год</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
Январь	9 часов 25 минут 57 секунд	9 часов 3 минуты 58 секунд	9 часов 5 минут 26 секунд	9 часов 4 минуты 58 секунд
Февраль	10 часов 21 минут 19 секунд	10 часов 22 минут 33 секунд	10 часов 22 минуты 6 секунд	10 часов 21 минута 33 секунды
Март	11 часов 56 минут 6 секунд	11 часов 58 минут 36 секунд	11 часов 57 минут 11 секунд	11 часов 57 минут 42 секунд
Апрель	13 часов 36 минут 33 секунды	13 часов 37 минут 55 секунд	13 часов 37 минут 10 секунд	13 часов 36 минут 24 секунды
Май	15 часов 1 минута 5 секунд	15 часов 2 минуты 49 секунд	15 часов 2 минуты 16 секунд	15 часов 2 минуты 24 секунды
Июнь	15 часов 45 минут 32 секунды	15 часов 45 минут 11 секунд	15 часов 44 минуты 43 секунды	15 часов 43 минуты 18 секунд
Июль	15 часов 23 минуты 28 секунд	15 часов 22 минуты 56 секунд	15 часов 22 минуты 34 секунды	15 часов 23 минуты 14 секунд
Август	14 часов 8 минут 4 секунды	14 часов 9 минут 23 секунды	14 часов 8 минут 20 секунд	14 часов 9 минут 56 секунд
Сентябрь	12 часов 31 минута 51 секунда	12 часов 31 минута 31 секунд	12 часов 32 минуты 50 секунд	12 часов 30 минут 43 секунд
Октябрь	10 часов 52 минуты 56 секунд	10 часов 53 минуты 7 секунд	10 часов 52 минуты 21 секунд	10 часов 53 минуты 45 секунд
Ноябрь	9 часов 25 минут 57 секунд	9 часов 26 минут 4 секунд	9 часов 25 минут 14 секунд	9 часов 26 минут 32 секунд
Декабрь	8 часов 39 минут 24 секунды	8 часов 40 минут 5 секунд	8 часов 38 минут 44 секунд	8 часов 40 минут 24 секунды

Проведенный анализ нам не предоставил результатов о наличии корреляционной связи между выявлением пролиферативных процессов эндометрия и СПСД. Представляют интерес данные при сопоставлении СПСД и выявлением атипических форм пролиферации.

На протяжении периода наблюдения связь между данными параметрами была неустойчивой. Так, в 2011 году отмечалась отрицательная корреляционная связь между показателем СПСД и АК ( $r=-0,20$ ), ПЭ ( $r=-0,19$ ) и средней силы ( $r=-0,64$ ) между показателем

СПСД и выявлением АГ, и положительная связь была выявлена только между СПСД и выявлением гиперплазии эндометрия ( $r=0,10$ )

Таблица 2

**Корреляционная связь между показателем СПСД и выявлением пролиферативных процессов (r) по данным мониторинга за 2011-2014 г.г.**

R		ГЭ	АГ	ПЭ	АК
Годы	2011	0,10	-0,64	-0,19	-0,20
	2012	0,11	0,41	-0,03	-0,12
	2013	-0,31	0,12	-0,03	-0,23
	2014	-0,28	0,40	-0,09	0,31
	2011-2014	0,11	0,41	-0,03	-0,12

В 2012 г. паттерн выявления патологии изменился. Как видно из представленной таблицы 1, отмечалась положительная корреляционная связь ( $r=0,41$ ) между показателем СПСД и выявлением АГ, сохранялась аналогичная зависимость, как в 2011 году, при выявлении гиперплазии эндометрия ( $r=0,11$ ), и продолжала сохраняться отрицательная корреляционная связь при ПЭ ( $r=-0,03$ ) и АК ( $r=-0,12$ ).

За период наблюдения в 2014 году сохранялась положительная связь ( $r=0,40$ ) между выявлением АГ эндометрия и СПСД. Впервые была выявлена слабopоложительная связь между АК ( $r=0,31$ ) и сохранялась отрицательная связь между ГЭ ( $r=-0,28$ ) и ПЭ ( $r=-0,09$ ).

Анализ результатов в целом за 2011-2014 г.г. показал, что наиболее выраженная корреляционная связь отмечалась между СПСД и частотой АГ ( $r=0,41$ ) – эта связь была слабopоложительной. В группах с простой и комплексной гиперплазией эндометрия (ГЭ) прослеживалась слабopоложительная корреляционная связь ( $r=0,11$ ), в остальных группах: ПЭ, АК корреляционная связь была слабо отрицательной ( $r=-0,03$ ;  $r=-0,12$ ), соответственно.

Физиологическими и поведенческими механизмами организма управляет циркадианная система, которая осуществляет коррекцию эндогенных ритмов, относительно экзогенных ритмов внешней среды [4, 5], что лежит в основе суточной смены фаз активности (сна, отдыха), эндокринного функционирования, терморегуляции, определяет временные характеристики многих аспектов метаболизма и поведения в течение суток у всех живых организмов, включая человека [2, 4].

Учитывая факт способности организма адекватно реагировать на изменения внешней среды, ее фотопериодичность, обеспечивающей стабильность функционирующего состояния организма, находящегося под контролем деятельности эпифиза и синтезируемого им мелатонина, то дисинхроноз организма, выявленный при диагностике сезонных заболеваний, может быть обусловлен изменением продукции эндогенного мелатонина.

Увеличение риска развития онкологических заболеваний при нарушении нормального циркадианного ритма было показано в некоторых эпидемиологических исследованиях [15, 16]. Мелатонин имеет четкое антигонадотропное действие [2, 6, 9], пульсирующая секреция гонадотропин-релизинг гормона, контролирующего выделение ФСГ и ЛГ и секреция мелатонина имеют цикличность с периодом в 24 часа [14]. Помимо этого, мелатонин регулирует циркадианный уровень кортизола, вазопрессина, АКТГ [8, 14], с угнетением активности теломеразы и подавлением действия мутагенов, термозит пролиферирующую активность клеток, повышает апоптоз, понижает экспрессию эстрогеновых рецепторов [1]. Авторы, изучавшие взаимосвязь концентрации уровня мелатонина с неоплазией, подтвердили его онкостатический эффект, посредством антиоксидантного, иммуностимулирующего и антипролиферативного влияния [15, 16].

**Выводы:**

Результаты, полученные в ходе выполнения настоящего исследования, не исключают, что выявленная неустойчивость и разнонаправленность слабых корреляционных связей не противоречит гипотезе о связи выявления атипических процессов с уровнем секреции мелатонина, зависящего, в свою очередь, от СПСД. В то же время сопоставление реальных уровней секреции мелатонина в дневное и ночное время, СПСД с выявлением частоты пролиферативной патологии эндометрия показывает наличие

скрытой корреляционной зависимости при условии использования различных статистических моделей математической обработки данных результатов.

Перспективы дальнейших разработок связаны с проведением сравнительных исследований по диагностической точности различных методов, целью которых является конкретизация их использования в клинической практике, а также поиска комплекса факторов, определяющих риск малигнизации.

### ***Литература:***

1. Анисимов В. Н. Световой режим, риск возникновения рака. Противоопухолевое действие мелатонина // РМЖ.- 2015.- № 7.- С.34-45.
2. Беспятовых А.Ю, Бродский В.Я., Бурлакова О.В. и др. Мелатонин: теория и практика / Под ред. С.И. Рапопорта, В.И. Голиченкова – М.: ИД «Медпрактика-М», 2009.- 100 с.
3. Ковальзон В.М. Мелатонин – без чудес // Природа.- 2004.- №2.- С.12-19.
4. Цфасман А. З. Мелатонин: нормативы при различных суточных режимах профессиональные аспекты в патологии.- 2015. – 64 с.
5. Arushanian E.B. Pineal hormone melatonin in complex pharmacotherapy of brain and somatic disorders // Recent Pat EndocrMetab Immune Drug Discov. 2011 May; 5(2): 109-23.
6. Boczek-Leszczyk E, Juszczak M: The influence of melatonin on human reproduction. Pol Merkuri Lekarski 2007, 23:128–130.
7. Circadian rhythms and tumor growth// Greene M.W./ Breast Cancer res Treat/ 2013 Apr; 132(2): 765-71.
8. Melatonin, immune function and cancer//Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Brzezinski A. et al./World J Gastroenterol. 2011 Sep 14; 17(34).
9. Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cells in breast cancer (Review) // Cos S., Alvares-Gacia V., Gonzalez A. et al./Oncol Lett., 2014 Aug;8(2): 487-492.
10. Miyauchi F., Nanjo K., Otsuka K.: Effects of night shift on plasma concentrations of melatonin, LH, FSH and prolactin, and menstrual irregularity. Sangyo Igaku 1992, 34:545–550
11. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance// Acil M., Bassgul E., Celiker V. et al./Eur J Anaesthesiol. 2004; 2: 553-557.
12. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action //Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, et al. /Brain Res Bull. 2010;81: 362–371.
13. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women // Cagnacci A, Cannoletta M, Renzi A./Am J Hypertens. 2005;18:1614–1618.
14. Shavi Fernando, Luk Rombauts/ Мелатонин проливает свет на бесплодие?- обзор литературы // J Ovarian Research.- 2014.- N 11.- P.16 -23
15. Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks // Rondanelli M., Faliva M.A., Perna S. et al./ Aging ClinExp Res 2013 25(6): 499-510.
16. ZamfirChiru A.A., Popescu C.R., Gheorhe D.C. Melatonin and cancer // J Med Life.- 2014.- Sep 15; 7(3): 373-4.

### ***References:***

1. Anisimov V.N. Light mode, the risk of cancer. Anti-tumor effect of melatonin // RMJ.- 2015.- № 7. - P. 34 – 45 (Rus.)
2. Bespyatov AY, Brodsky VJ, Burlakov OV., et al. Melatonin: theory and practice / Ed. by: S.I. Rapoport, V.I. Golichenkova. –Moscow: ID «Medpractika- M», 2009.- 100 p (Rus.)
3. Kovalzon V.M. Melatonin - without miracles / / Nature.- 2004.-№2.- P.12-19 (Rus.)
4. Tsefasman A. Z. Melatonin: standards for different daily regimens professional aspects in pathology .- 2015. - 64 p.(Rus.)

5. Arushanian E.B. Pineal hormone melatonin in complex pharmacotherapy of brain and somatic disorders // *Recent Pat EndocrMetab Immune Drug Discov.* 2011 May; 5(2): 109-23.
6. Boczek-Leszczyk E, Juszczak M: The influence of melatonin on human reproduction. *Pol Merkur Lekarski* 2007, 23:128–130.
7. Circadian rhythms and tumor growth// *Greene M.W./ Breast Cancer res Treat/* 2013 Apr; 132(2): 765-71.
8. Melatonin, immune function and cancer//*Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Brzezinski A. et al./World J Gastroenterol.* 2011 Sep 14; 17(34).
9. Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cells in breast cancer (Review) // *Cos S., Alvares-Gacia V., Gonzalez A. et al./Oncol Lett.,* 2014 Aug;8(2): 487-492.
10. Miyauchi F., Nanjo K., Otsuka K.: Effects of night shift on plasma concentrations of melatonin, LH, FSH and prolactin, and menstrual irregularity. *Sangyo Igaku* 1992, 34:545–550
11. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance// *Acil M., Bassgul E., Celiker V. et al./Eur J Anaesthesiol.* 2004; 2: 553-557.
12. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action //*Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, et al. /Brain Res Bull.* 2010;81: 362–371.
13. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women // *Cagnacci A, Cannoletta M, Renzi A./Am J Hypertens.* 2005;18:1614–1618.
14. Shavi Fernando, LukRombauts/ Мелатонинпроливаетсветнабесплодие?- обзорлитературы // *Jornal of ovarian reseach.-* 2014.- p.16.
15. Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks // *Rondanelli M., Faliva M.A., Perna s. et al./ Aging ClinExp Res* 2013 25(6): 499-510.
16. ZamfirChiru A.A., Popescu C.R., Gheorhe D.C. Melatonin and cancer // *J Med Life.-* 2014.- Sep 15; 7(3): 373-4.

Работа поступила в редакцию 29.05.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования