

## POSSIBLE MECHANISMS OF DAYLIGHT DURATION AND FREQUENCY OF ENDOMETRIUM HYPERPLASIA DEVELOPMENT

Z. V. Chumak<sup>2</sup>, A. A. Zelinsky<sup>1</sup>, N. V. Shapoval<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Odessa National Medical University

<sup>2</sup>Odessa Municipal Centre for Menopause Problems

[nymba@mail.ru](mailto:nymba@mail.ru)

### Summary

**The objective:** to learn correlation of daylight duration and frequency of endometrium proliferous processes development. Retrospective analysis of case histories, patients' histological journals with pathologically verified diagnosis of endometrium proliferous processes have been analyzed. All the patients referred to the clinics of the 5<sup>th</sup> maternity house at 2011-2014. The following groups were formed: hyperplasia of endometrium - simple complex hyperplasia without atypia; atypical hyperplasia of endometrium- simple complex hyperplasia with atypia; polyps of endometrium; adenocarcinoma. At the comparison of the daylight mean duration and frequency of proliferation atypical forms the instability between the parameters under study has been revealed. Comparison of the real levels of melatonin secretion at day and night time, mean duration of the daylight and frequency of endometrium's proliferation show the presence of a hidden correlation at the condition of different statistical models of mathematical processing of the data use.

**Key words:** pineal gland, melatonin, hyperplasia of endometrium, biological rhythm, proliferation.

# ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СВЯЗИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СВЕТОВОГО ДНЯ И ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

З. В.Чумак<sup>2</sup>, А. А.Зелинский<sup>1</sup>, Н. В. Шаповал<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Одесский городской центр по проблемам климактерия

**Вступление.** Циркадианная система управляет физиологическими и поведенческими механизмами, осуществляет коррекцию эндогенных ритмов организма относительно экзогенных ритмов внешней среды [4, 6], которые лежат 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 [1, 6].

Отчетливая корреляционная связь прослеживается между внешней фото периодичностью и синтезом мелатонина [1, 5], свет является мощным фактором, влияющим на его продукцию [4], синтез осуществляется в темное время суток, когда уровень гормона самый высокий [5, 7], даже очень короткое воздействие световым импульсом 0,1-1 lux в ночное время, быстро и значительно подавляет его секрецию [2, 6]. Кроме суточного ритма существует и сезонный: поздней осенью и зимой - уровень гормона в организме повышается; весной и летом – снижается [6]. По мнению многих исследователей, именно изменение продукции мелатонина обуславливает сезонные перестройки организма [6, 11, 9].

Связь «часовых» генов (Per1, Per2, Per3, Cry-1 Cry-2 и др.), регулирующих активность генов клеточного митоза и апоптоза, с активностью мелатонина, который, являясь гормоном-посредником, доносит сигналы к тканям и органам [2]. Степень ответа контролируется также его уровнем в крови и длительностью ночной секреции [2, 12, 11].

Большое количество исследований посвящено изучению ночного освещения, которое называют «световым загрязнением», «циркадианной деструкцией» на физиологические параметры организма, что сопровождается нарушением эндогенного суточного ритма и подавлением ночной секреции мелатонина [2]. В результате чего наступает ановуляция, ациклическая продукция гонадотропинов, пролактина, эстрогенов, прогестерона, с развитием гиперпластических процессов в молочных

железах и в матке, ускоренный климакс у грызунов и дисменорея у женщин [1, 2]. Выявлено изменение концентрации мелатонина у работников ночной и дневной смен, тогда как уровни ЛГ и ФСГ не изменялись [9]. Этот эффект также связывают с влиянием на центральные механизмы: гипоталамус-гипофиз, опосредованного гонадотропин-рилизинг гормоном [8].

Взаимосвязь нарушений эндогенной суточной концентрации мелатонина при «циркадианной деструкции и репродуктивной системой изучаются достаточно широко. Рядом экспериментальных работ подтверждается повышение опухолеобразования и увеличения смертности при постоянном освещении [2, 6, 10].

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

#### **Материалы и методы исследования:**

Проведен ретроспективный анализ историй болезней, гистологических журналов пациентов, обратившихся в клиническое учреждение родильного дома №5 г. Одессы за период с 2011-2014гг. с патогистологически верифицированным диагнозом пролиферативных процессов эндометрия. Используя классификацию, разработанную субкомитетом по телу матки Международного общества гинекологов-патологов (1994) нами были выделены следующие группы: гиперплазия эндометрия (ГЭ) – простая, комплексная гиперплазия без атипии; атипическая гиперплазия эндометрия (АГ) – простая, комплексная гиперплазия с атипией; полипы эндометрия (ПЭ); аденокарцинома (АК).

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

```
Var a, b, c, m, n, i, L, x, itog, h, min, sek: integer;
```

```
begin
```

```
x:=0;
```

```
for i:=1 to 31 do
```

```
begin
```

```
writeln ("Тривалість світowego дня");
```

```
readln(a,b,c);
```

```
m:=a*3600;
```

```

n:=b*60;
x:=x+m+n+c;
end;
itog:=x div 31;
h:=itog div 3600;
min:=(itog-h*3600) div 60;
sek:=itog-h*3600-min*60;
writeln(h,' chasov, ',min,' min, ', sek,' sek ');
end.

```

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

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

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

В результате проведенного анализа нам не удалось выявить корреляционной связи между пролиферативными процессами эндометрия и СПСД. Представляют интерес данные, полученные при сопоставлении СПСД и выявляемостью атипических форм пролиферации.

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

В то же время, уже в 2012 паттерн выявления патологии изменился. Как видно из представленной таблицы отмечалась положительная корреляционная связь ( $r=0,41$ ) между показателем СПСД и выявляемостью 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 ( $r=-0,12$ ).

Таблица 1.

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

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

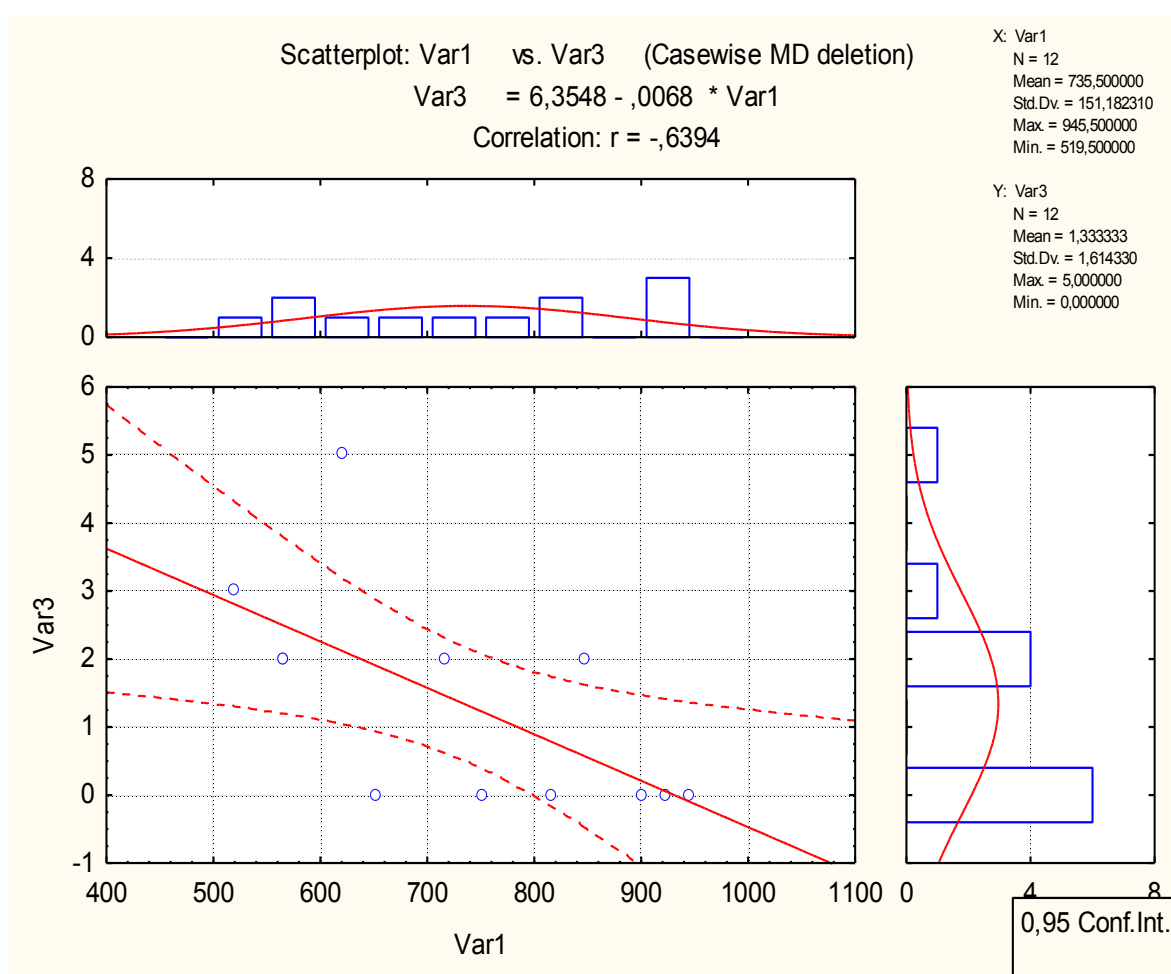


Рис.1. Влияние средней продолжительности светового дня на выявляемость АГ в 2011 году (Var1 – СПСД, Var3 - выявляемость АГ)

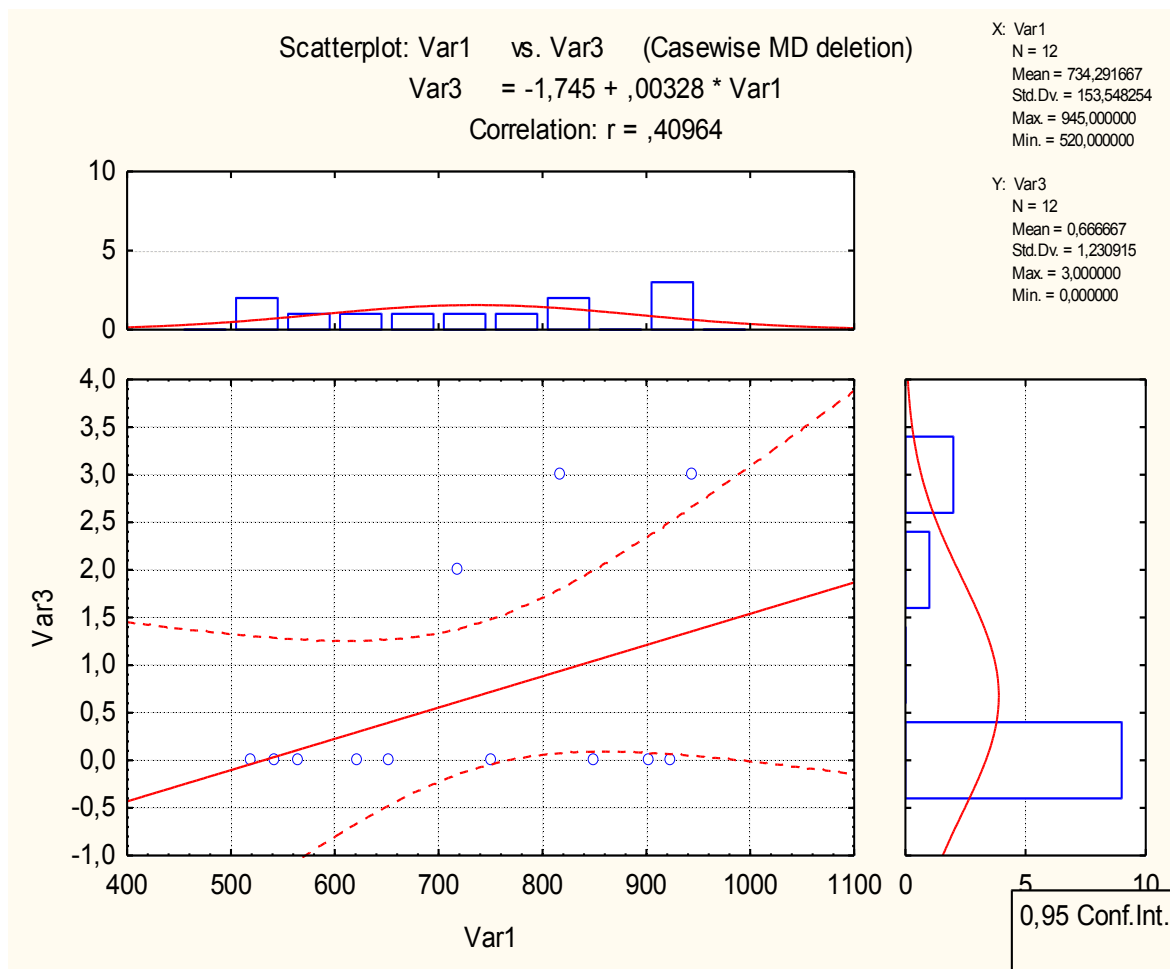


Рис. 2. Влияние средней продолжительности светового дня на выявляемость АГ в 2012

г.(Var1 – СПСД, Var3 - выявляемость АГ)

В 2013 году отмечалась отрицательная связь средней силы между выявлением ГЭ и СПСД ( $r=-0,31$ ), продолжала сохраняться отрицательная связь между ПЭ ( $r=-0,03$ ), АК ( $r=-0,23$ ) на протяжении года и слабо положительная между СПСД и АГ ( $r=0,12$ ).

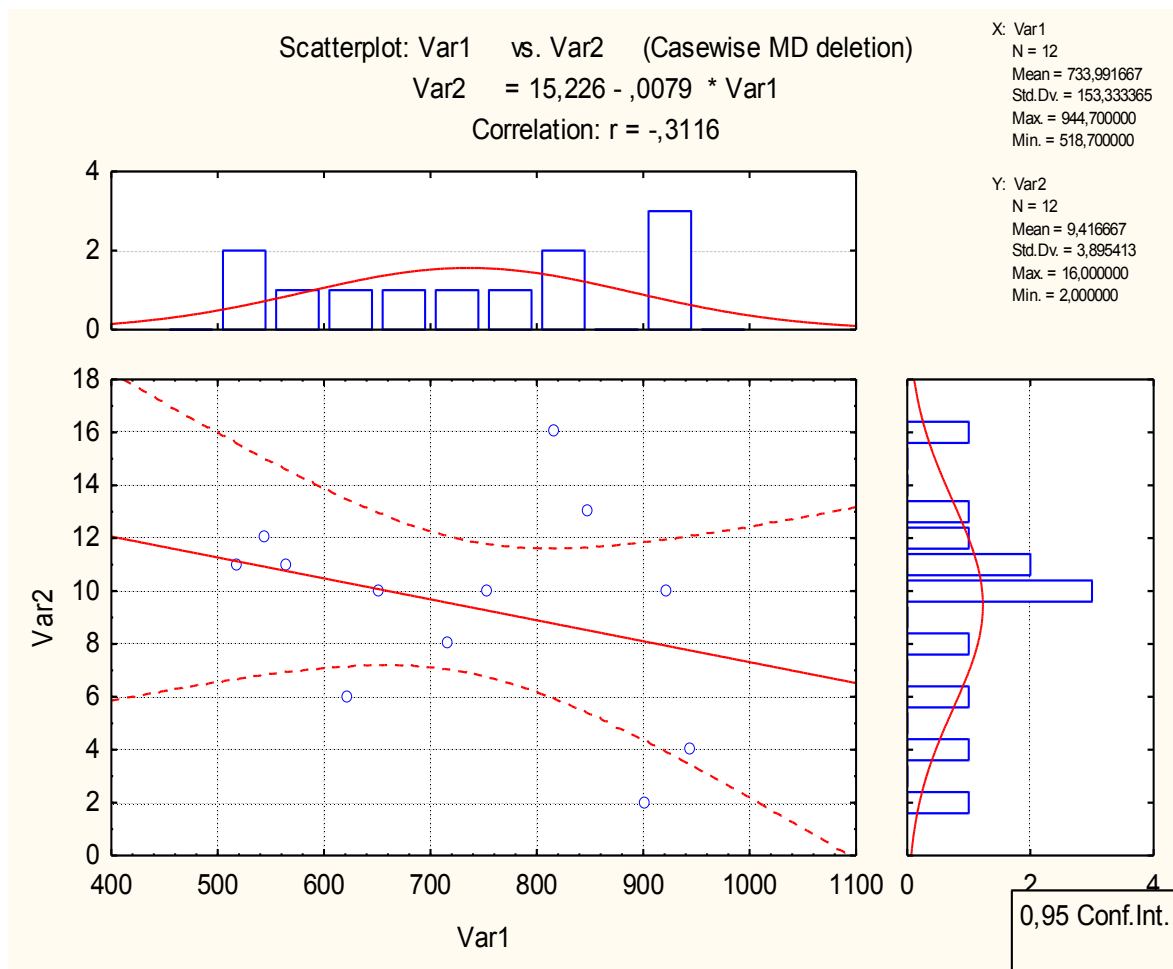


Рис. 3. Влияние средней продолжительности светового дня на выявляемость АГ в 2013 г.  
 (Var1 – СПСД, Var2 – выявляемость ГЭ)

За период наблюдения в 2014 году сохранялась положительная связь ( $r=0,40$ ) между выявляемостью 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 ( $r=-0,09$ ).

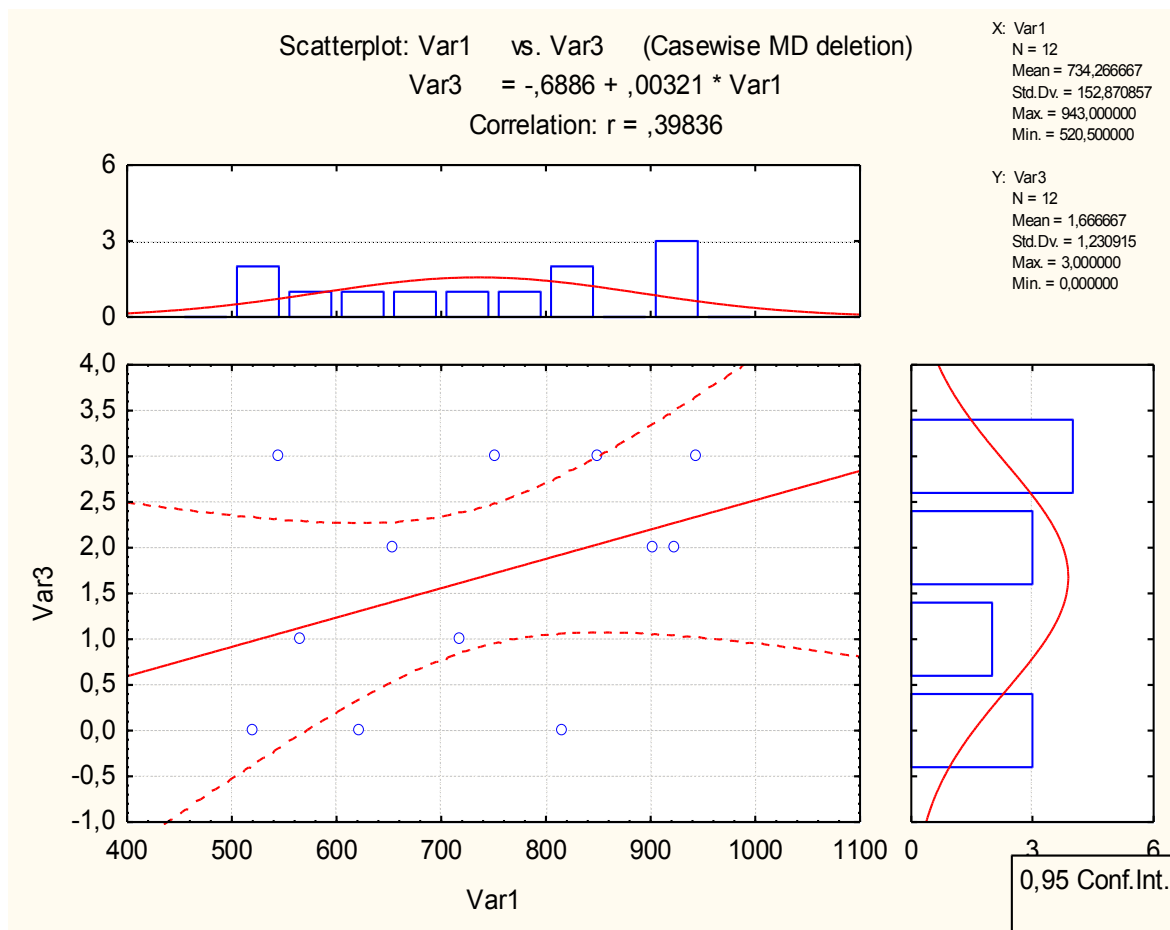


Рис. 4. Влияние средней продолжительности светового дня на выявляемость АГ в 2014 г. (Var1 – СПСД, Var3 - выявляемость АГ)

В целом за период 2011-2014 год наиболее выраженная корреляционная связь отмечалась между СПСД и частотой АГ ( $r=0,41$ ) и являлась 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.

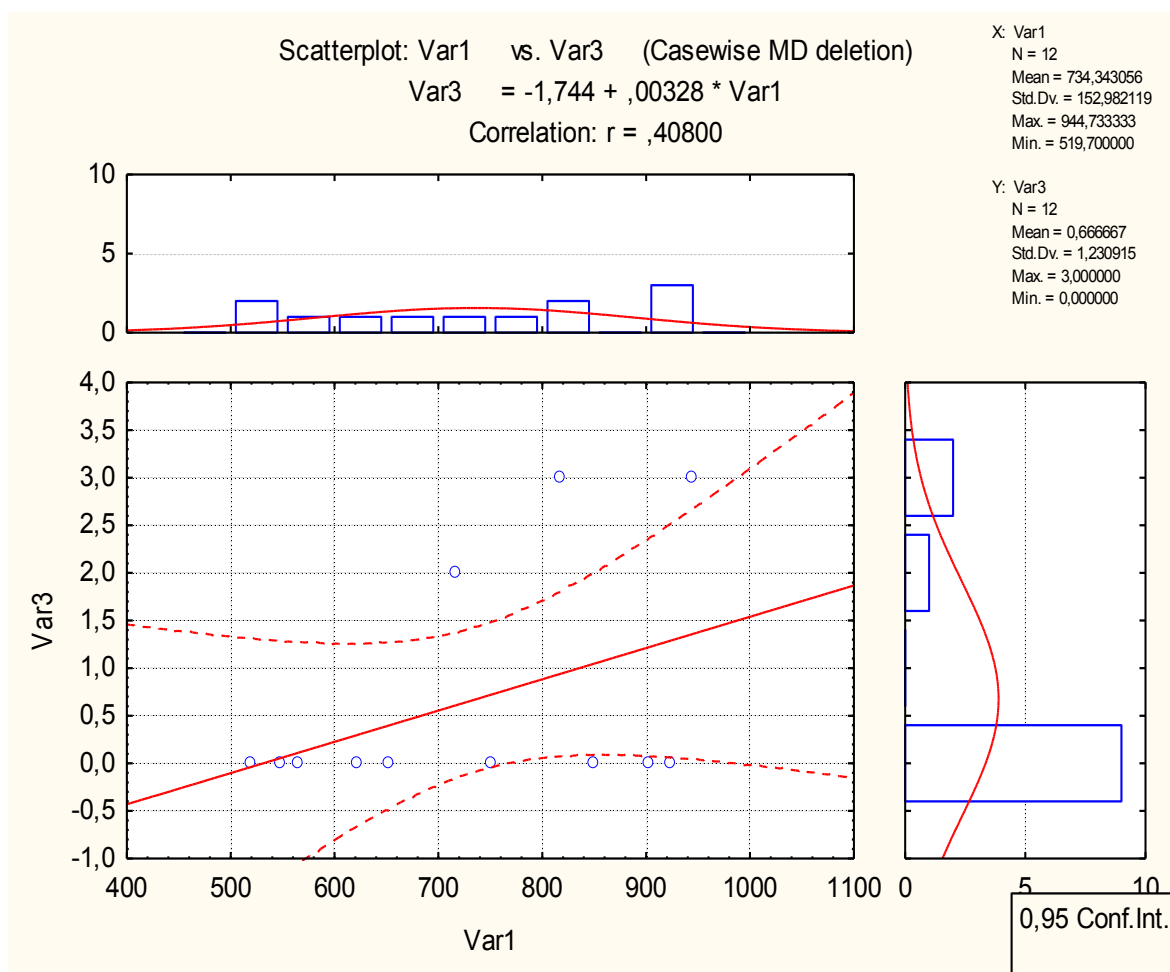


Рис. 5. Влияние средней продолжительности светового дня на выявляемость АГ за 2011-2014гг (Var1 – СПСД, Var3 - выявляемость АГ)

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

Мелатонин имеет четкое антигонадотропное действие [1,8], пульсирующая секреция гонадотропин релизинг гормона, контролирующего выделение ФСГ и ЛГ и секреция мелатонина имеют цикличность с периодом в 24 часа [12]. Помимо этого, мелатонин регулирует циркадианный уровень кортизола, вазопресина, АКТГ [10,12], с угнетением активности теломеразы и подавлением действия мутагенов, термозит пролиферирующую активность клеток, повышает апоптоз, понижает экспрессию эстрогеновых рецепторов [2,3].

### **Выводы:**

Неустойчивость и разнонаправленность слабых корреляционных связей, выявленная при проведении данных исследований, противоречит гипотезе о связи выявляемости 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 выявляемостью частоты пролиферативной патологии эндометрия показывает наличие скрытой корреляционной зависимости при условии использования различных статистических моделей математической обработки данных.

### **Литература:**

1. Беспятых 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.
2. Анисимов В. Н. Хронометр жизни // Природа. - 2007.- №7. - С. 14-18
3. Анисимов В. Н. Световой режим, риск возникновения рака. Противопухолевое действие мелатонина // РМЖ.- 2015.- № 11. – С. 23-27
4. Арушанян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности //Русский медицинский журнал. - 2005.- Т.13.- №36. – С. 11-16
5. Ковальзон В. М. Мелатонин – без чудес // Природа. - 2004.- №2.- С. 12 - 19.
6. Цфасман А. З. Мелатонин: нормативы при различных суточных режимах // Профессиональные аспекты в патологии. - 2015. - С. 64.
7. Arushanian E. B. Pineal hormone melatonin complex pharmacotherapy of brain and somatic disorders // Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. – 2011. - Vol. 5, N 2. – P. 109 - 123.
8. Boczek-Leszczyk E, Juszczak M. The influence of melatonin on human reproduction // Pol Merkur Lekarski. – 2007.- Vol. 23.- P. 128–130.
9. Circadian rhythms and tumor growth / Greene M.W.//Breast Cancer Res Treat. – 2013.- Vol. 132, N 2.- P. 765-771.
10. Melatonin, immune function and cancer /Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Brzezinski A. et al.//World J Gastroenterol.- 2011. – Vol. 14.- N 17.- P. 34-39.
11. 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.- Vol. 34.- P. 545–550

12. Shavi F., Rombauts L. Мелатонин проливает свет на бесплодие? Обзор литературы // J Ovarian Research.- 2014.- Vol. 11.- P.16 - 24

### References:

1. Bezpiatykh A. Yu., et al. Melatonin: theory and practice/ Ed. S.I. Rapoport.- Moscow: PH Medpractica-M, 2009.- 100 p. (Rus.).

2. Anisimov VN. Chronometer of life // Nature. - 2007.- №7.- P. 14-18 (Rus.)

3. Anisimov VN. Light regimes, risk of cancer development. Antitumor action of melatonin // Russian Med J. - 2015.- № 11. – P. 23-27 (Rus.).

4. Arushanian EB. Hormone of pineal gland melatonin and its therapeutic possibilities //Russian Med J. - 2005.- Vol. 13.- №36. – P. 11-16 (Rus.)

5. Kovalzon VM. Melatonin- without miracles // Nature. - 2004.- № 2.- P. 12 – 19 (Rus.).

6. Tsfasman AZ. Melatonin: norms at different day regimes // Professional aspects in pathology.- 2015. – 64 p. (Rus.)

7. Arushanian E. B. Pineal hormone melatoninin complex pharmacotherapy of brain and somatic disorders // Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. – 2011. - Vol. 5, N 2. – P. 109 - 123.

8. Boczek-Leszczyk E, Juszczak M. The influence of melatonin on human reproduction // Pol Merkur Lekarski. – 2007.- Vol. 23.- P. 128–130.

9. Circadian rhythms and tumor growth / Greene M.W.//Breast Cancer Res Treat. – 2013.- Vol. 132, N 2.- P. 765-771.

10. Melatonin, immune function and cancer /Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Brzezinski A. et al.//World J Gastroenterol.- 2011. – Vol. 14.- N 17.- P. 34-39.

11. 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.- Vol. 34.- P. 545–550

12. Shavi F., Rombauts L. Melatone highlights the problem of infertility? Review of literature // J Ovarian Research.- 2014.- Vol. 11.- P.16 - 24