

© Коллектив авторов, 2013  
УДК 61:796/799

## ИНФРАДИАННЫЕ РИТМЫ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*М.Е. Диатроптов, Е.Ю. Симонова, М.А. Диатроптова*

ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН

**В статье представлены исследования методом иммуноферментного анализа уровня кортизола, общего и свободного тироксина в сыворотке крови у 6-и женщин 23-33 лет в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла. В динамике уровня кортизола выявлен 4-х суточный период, а в уровне общего и свободного тироксина 3-х суточный, синхронный для всех исследованных лиц. Выявленные периодичности биологических ритмов глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов необходимо учитывать при оценке гормонального и иммунологического статуса здоровых лиц и разработке методов коррекции патологических состояний**

*Ключевые слова:* инфрадианный ритм, кортизол, тироксин, женщины репродуктивного возраста.

В литературе накоплено множество данных, указывающих на ритмичность большинства физиологических процессов и уровня разных гормонов в сыворотке крови [6]. Так показано, что уровни кортизола и гормонов щитовидной железы в крови у человека колеблются в течение одних суток и достигают максимальных значений в утренние часы [2]. В литературе представлены немногочисленные данные о том, что существуют и многосуточные колебания уровня стероидных гормонов. С. Maschke et al. [14], исследовавшие на протяжении 40 дней инфрадианные ритмы ночной экскреции катехоламинов и стероидов с мочой у лиц, подвергавшихся воздействию шума самолетов, выявили около 4,2-х суточные колебания уровня адреналина и норадреналина, и около 4,7-х суточные периодические изменения уровня свободного кортизола. У лабораторных крыс, помимо суточного ритма уровня кортикостерона, выявлена и 4,2-х суточная периодичность изменения этого показателя в сыворотке крови [12].

Ранее нами был установлен 4-х суточный ритм колебаний уровня кортизола у мужчин [4]. Исследования уровня тестостерона и кортизола у мужчин, не подвергавшихся тяжелым психо-эмоциональным и физическим нагрузкам, в разные периоды на протяжении года показали, что примерно каждые 69-73 суток осуществляется скачкообразный переход акрофазы ритма на сутки вперед [3]. Таким образом, более точный период колебаний уровня стероидных гормонов в сыворотке крови у мужчин составляет 4,06 суток.

На функциональную активность надпочечников влияет уровень гормонов щитовидной железы, вызывающих изменение активности ряда ферментов (изоформ цитохрома P450, 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и др.), которые участвуют в синтезе стероидов. Синтез стероидсвязывающих белков зависит от уровня основного обмена, регулируемого тиреоидными гормонами [1]. В экспериментальной работе на самцах крыс был выявлен 6-и суточный ритм ос-

нового обмена, связанный с уровнем тироксина в сыворотке крови [13].

Целью работы было исследование динамики уровня кортизола, общего и свободного тироксина в сыворотке крови у женщин в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла.

#### Материалы и методы

Проводили исследование уровня кортизола и гормонов щитовидной железы у 6 женщин 23-33 лет с отсутствием соматических заболеваний, соблюдавших режим сна и не подвергавшихся тяжелым психо-эмоциональным и физическим нагрузкам. На проведение исследования было получено добровольное информированное согласие. У каждой женщины исследование проводили в течение 11-14 дней, первый забор крови осуществляли на 1-2-ые сутки после начала менструации. Забор крови проводили из локтевой вены, ежедневно в 8-9 ч утра по местному солнечному времени (г. Москва). Образцы сывороток крови хранили не более месяца при температуре -70 °С.

Уровень кортизола и общего и свободного тироксина в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами «DRG» (Германия). Для регистрации результата использовали микропланшетный иммуноферментный анализатор «ANTHOS 2010» (Австрия). Ошибка используемого метода определения уровня гормонов не превышает 5 %.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы “Statistica 6.0”. Характер распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. В соответствии с характером распределения был выбран непараметрический метод. Данные выражали в виде медианы и интерквартильного размаха Med (25-75%). Достоверность различий между показателями определяли по критерию Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

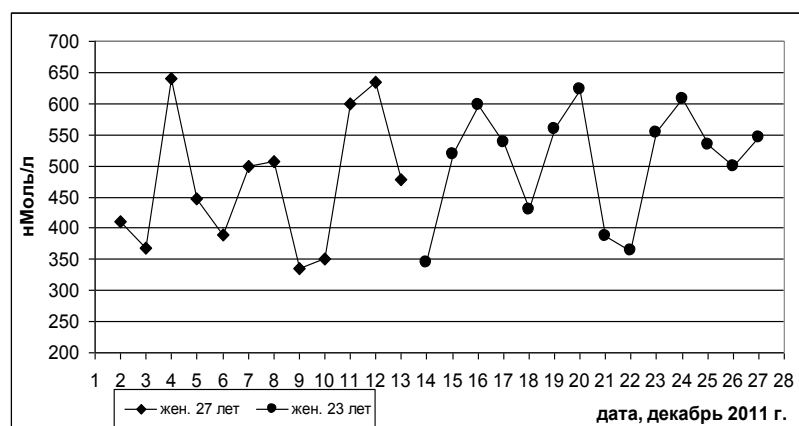
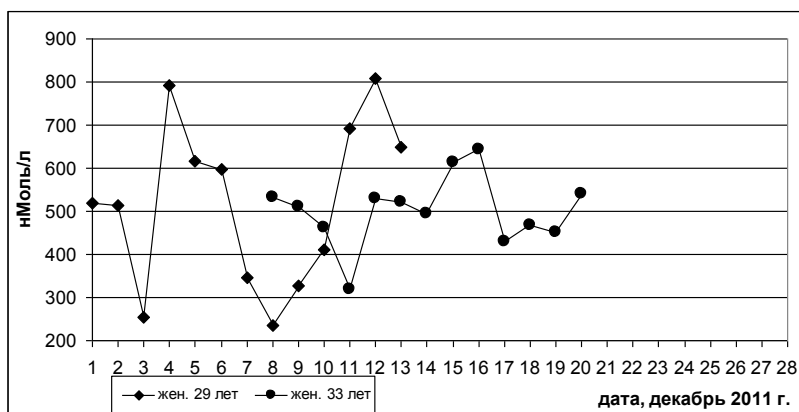
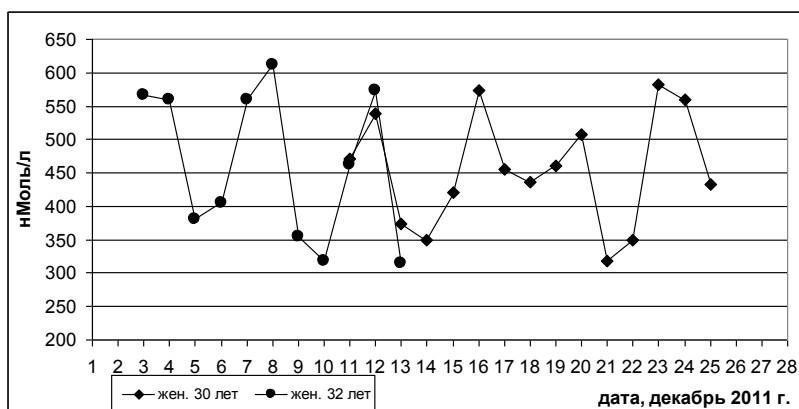
#### Результаты и их обсуждение

На протяжении всего периода наблюдений в динамике изменений уровня

кортизола в сыворотке крови выявлен 4-х суточный период, максимальный уровень кортизола наблюдался 4, 8, 12, 16, 20 и 24 декабря (рис. 1А). У одной из шести женщины наблюдали 8-и суточный период колебаний уровня кортизола в сыворотке крови. С целью выявления статистической значимости различий показателей в акрофазе и батифазе был применен метод наложения эпох. Весь исследуемый период был разбит на 4-х дневные периоды. Значения процентного отклонения от индивидуального среднего уровня кортизола за 2, 6, 10, 14, 18, 22 и 26 декабря были отнесены к первому дню 4-х суточного периода, соответствующему его батифазе; значения этого показателя за 3, 7, 11, 15, 19, 23 и 27 декабря – ко второму дню 4-х суточного периода; значения этого показателя за 4, 8, 12, 16, 20 и 24 декабря – к третьему дню, соответствующему акрофазе этого 4-х суточного периода; значения этого показателя за 5, 9, 13, 17, 21 и 25 декабря – к четвертому дню 4-х суточного периода (рис. 2А). Значения уровня кортизола в процентах от индивидуального среднего уровня в акрофазе этого 4-х суточного периода (122 % (111-132)) статистически значимо отличались от его значений в батифазе (89 % (76-95)).

Известно, что геомагнитные бури, являющиеся стрессорным фактором, влияют на продукцию мелатонина и глюкокортикоидных гормонов и вызывают развитие десинхроноза у млекопитающих и человека [9, 11]. В работе М.В. Рагульской и соавт. [7], выявлены периодичности в изменении локального геомагнитного А-индекса равные 4,1 и 6,1 суток и, связанные с ними, ритмические изменения уровня электрической проводимости кожи, составляющие 3,9 и 12,0 суток. По данным ИЗМИРАН в дни проведения исследования уровней кортизола и тироксина в нашей работе Ар-индекс, характеризующий геомагнитную обстановку, не превышал 7, что соответствует спокойной геомагнитной ситуации.

В динамике уровня общего и свободного тироксина наблюдался 3-х суточный период. Максимальные значения этих



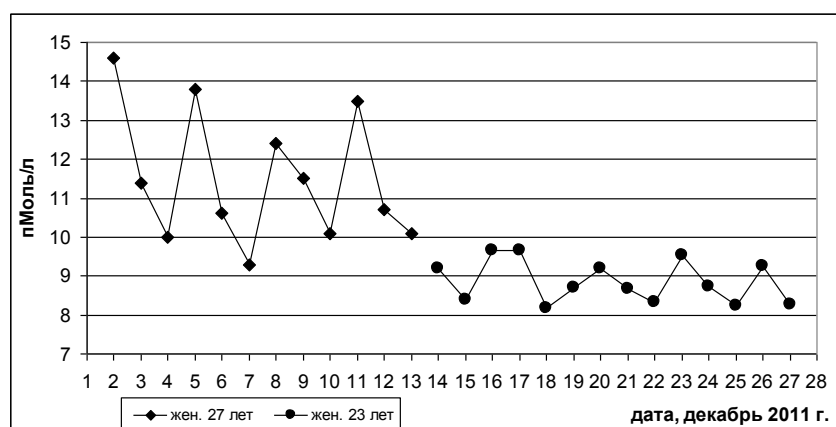
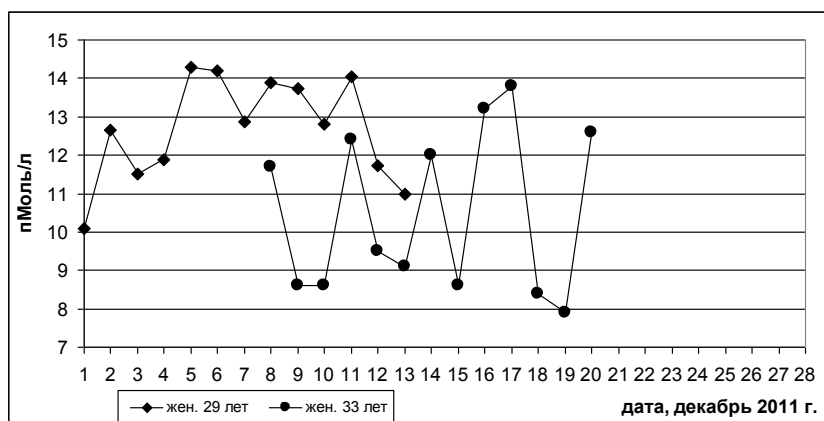
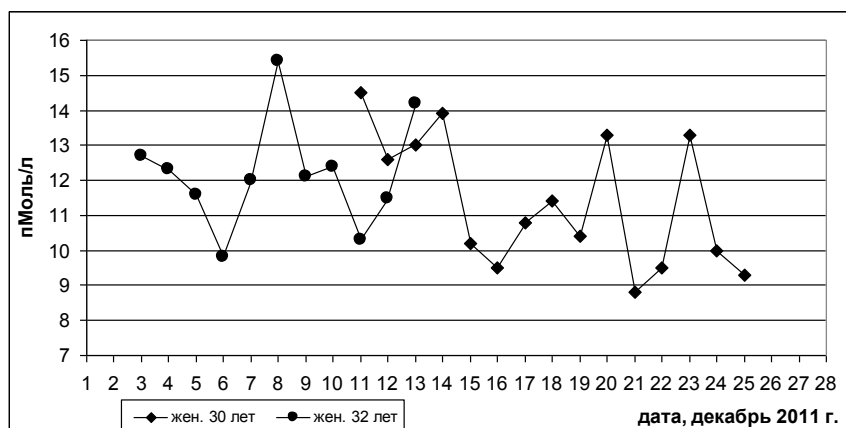


Рис. 1. Динамика уровня кортизола (А-В) и свободного тироксина (Г-Е) в сыворотке крови 6-и женщин в период с 1 по 27 декабря 2011 г. Забор крови производили ежедневно в 8-9 часов по местному солнечному времени (Москва)

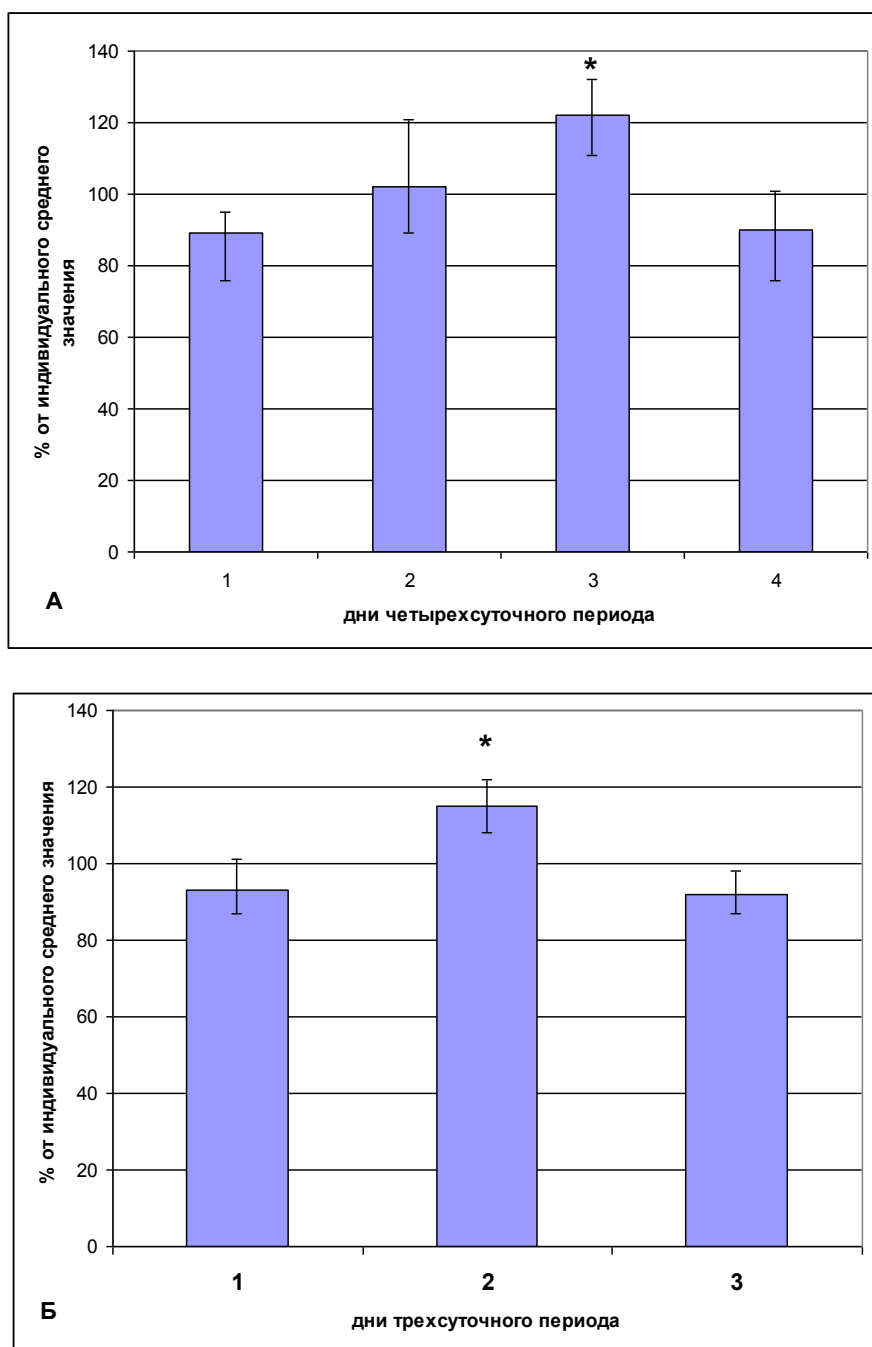


Рис. 2. Распределение процентного отклонения уровня кортизола по дням четырехсуточного периода (А) и свободного тироксина по дням трехсуточного периода (Б) в сыворотке крови женщин (n=6) от индивидуальных средних значений.  
\* – значения показателей в акрофазе статистически значимо различаются по сравнению с показателями в батифазе

гормонов приходились на одни и те же календарные даты: 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 и 26 декабря. У двух из шести женщин наблюдали отдельные 6-и суточные периоды. Наиболее выраженными колебания были в динамике уровня свободного тироксина (Рис. 1 Б). Значения процентного отклонения от индивидуального среднего уровня свободного тироксина за 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 и 25 декабря были отнесены к первому дню 3-х суточного периода; значения этого показателя за 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 и 26 декабря – ко второму дню, соответствующему акрофазе этого 3-х суточного периода; значения этого показателя за 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 и 27 декабря к третьему дню 3-х суточного периода (Рис. 2 Б). Различия между значениями процентного отклонения от индивидуального среднего уровня свободного тироксина в акрофазе этого ритма (115 % (108-122)) и соответственными значениями в другие два дня (92 % (87-100)) 3-х суточного периода были статистически значимы.

Таким образом, динамика уровня кортизола в сыворотке крови женщин имеет 4-х суточную периодичность. Такая же периодичность ранее нами была выявлена и у мужчин [3, 4]. P. Selec et al. [10], исследовавшие изменения уровня тестостерона в слюне у человека, выявили у лиц обоего пола около 28-и дневные колебания этого показателя. С.Х. Степанова [8] показала, что приспособление к условиям окружающей среды происходит в колебательном режиме, что свидетельствует о волнообразности адаптационного процесса. Именно глюкокортикоидные и тиреоидные гормоны как в мужском, так и в женском организме отвечают за согласованность процессов жизнедеятельности с условиями окружающей среды [1].

Известно, что применение хронобиологического подхода, учитывающего временные характеристики изменения уровня кортизола, повышает эффективность иммуносупрессивной терапии. Так, назначение преднизолона больным ревматоидным артритом в ночные часы приво-

дит к достоверно более выраженному снижению синдрома утренней скованности, болевых ощущений и уровня ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению со стандартной схемой лечения с применением препарата в утренние часы [15].

#### Выводы

1. У женщин репродуктивного возраста в период фолликулярной фазы овариально-менструального цикла в динамике уровня кортизола выявлен 4-х суточный период, а в уровне общего и свободного тироксина 3-х суточный, синхронный у всех исследованных лиц.

2. Выявленные инфрадианные ритмы глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов необходимо учитывать при оценке гормонального и иммунологического статуса здоровых лиц и разработке методов коррекции патологических состояний.

#### Литература

1. Гриффин Д. Физиология эндокринной системы: пер с англ. / Д. Гриффин; под ред. Д. Гриффин, С. Охеда. – М.: БИНОМ, 2008. – 496 с.
2. Дедов И.И. Биоритмы гормонов / И.И. Дедов, В.И. Дедов. – М.: Медицина, 1992. – 256 с.
3. Диатроптов М.Е. Инфрадианный ритм изменения уровня стероидных гормонов и рецепторного антагониста интерлейкина-1 у мужчин зрелого возраста / М.Е. Диатроптов // Иммунология. – 2011. – № 6. – С. 324-327.
4. Диатроптов М.Е. Многодневные ритмические изменения субпопуляционного состава лимфоцитов, уровня интерлейкина-2 и кортизола в периферической крови здоровых доноров / М.Е. Диатроптов // Бюл. эксперим. биол. – 2011. – № 11 – С. 564-567.
5. Ермакова И.В. Изменение глюкокортикоидной функции надпочечников у мальчиков-первоклассников в период адаптации к началу обучения в школе и в течение учебного года / И.В. Ермакова // Физиология человека. – 2002. – № 1. – С. 35-41.

6. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
7. Рагульская М.В. Влияние солнечных возмущений на человеческий организм / М.В. Рагульская, О.В. Хабарова // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2001. – № 2. – С. 5-14.
8. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации / С.И. Степанова. – М.: Наука, 1986. – 244 с.
9. Влияние гелиогеофизических факторов на организм человека / С.М. Чибисов [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 9. – С. 21-28.
10. The circalunar cycle of salivary testosterone and the visual-spatial performance / P. Celec [et al.] // Bratisl. Lek. Listy. – 2002. – Vol. 103, №2. – P. 59-69.
11. Chronomics, neuroendocrine feedsidwards and the recording and consulting of nowcasts-forecasts of geomagnetics / R. Jozsa [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2005. – Vol. 59. – P. 24-30.
12. Circadian and extracircadian exploration during daytime hours of circulating corticosterone and other endocrine chronomes / R. Jozsa [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2005. – Vol. 59, №1. – P. 109-116.
13. Mechanism of the alcohol cyclic pattern: role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis / J. Li [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2000. – Vol. 279, №1. – P. 118-125.
14. Chronoeoepidemiology of "strain": infradian chronomics of urinary cortisol and catecholamines during nightly exposure to noise / C. Maschke [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2003. – Vol. 57. – P. 126-135.
15. Straub R.H. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management / R.H. Straub, M. Cutolo // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56, №2. – P. 399-408.

## THE INFRADIAN RHYTHMS OF CORTISOL AND THYROID HORMONES AT WOMAN OF REPRODUCTIVE AGE

*M.E. Diatropov, E.Yu. Simonova, M.A. Diatropova*

**The levels of cortisol, free and total thyroxin in the serum of the 6<sup>th</sup> woman of 23-33 aged old in the follicular phase of menstrual cycle was studied by ELISA method. The cortisol level was fluctuated during the 4-day period. The levels of free and total thyroxin were changed in the 3-day period. Both fluctuations were synchronous in all studied woman. Revealed biological rhythms of glucocorticoids and thyroid hormones should be taken into account when hormonal and immunologic status of healthy woman is researched and corrective methods of pathologic states are developed.**

**Key words:** *infradian rhythm, cortisol, thyroxin, woman of reproductive age.*

Диатропов Михаил Евгеньевич – ст. науч. сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБУ НИИ МЧ РАМН.

E-mail: diatrom@inbox.ru.

Симонова Евгения Юрьевна – мл. науч. сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБУ НИИ МЧ РАМН.

Тел.: 8(499)-120-43-03.

Диатропова Марина Анатольевна – мл. науч. сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБУ НИИ МЧ РАМН.