

ავტორის სტილი დაცულია

ივ. ჯაგანიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ანა მალაზონია

კლინიკურ-მეტაბოლური დარღვევები და მელატონინის სეკრეციის თავისებურებები
სიმსუქნით დაავადებულ ქალებში

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის

მოსაპოვებლად

თბილისი 2017

სარჩევი

თავი I. ნაშრომის აქტუალობა, მიზანი და ამოცანები.....	3
თავი II. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	11
2.1 სიმსუქნის პრობლემა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.....	11
2.2 მელატონინის სინთეზი და ცირკადული რითმები.....	19
2.3 ქცევითი დარღვევების მნიშვნელობა სიმსუქნის ფორმირებაში.....	25
2.4 მელატონონი და მეტაბოლური დარღვევები.....	33
თავი III. კვლევის მასალა და მეთოდები.....	42
თავი IV. სიმსუქნის კლინიკური მიმდინარეობის და მელატონინის სეკრეციის თავისებურებები რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.....	48
თავი V. ქცევითი დარღვევები სიმსუქნით დაავადებულ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში	58
თავი VI. მეტაბოლური დარღვევები სიმსუქნით დაავადებულ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.....	65
თავი VIII. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა.....	73
თავი IX. დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები	
გამოყენებული ლიტერატურა	
თავი X. Thezis of Dissertacion	

თავი I. ნაშრომის აქტუალობა, მიზანი და ამოცანები

სიმსუქნე წარმოადგენს ფართოდ გავრცელებულ მეტაბოლურ დაავადებას, რომელიც ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ მიჩნეულია ჯანმრთელობის გლობალურ, ქრონიკულ პრობლემად. სადღეისოდ სიმსუქნე განიხილება, როგორც ინვალიდიზაციის, ცხოვრების ხარისხის გაუარესებისა და სიკვდილობის ერთ-ერთი წამყვანი მიზეზი, რომელიც მოიცავს არა მხოლოდ ზრდასრულ მოსახლეობას, არამედ ბავშვებსა და მოზარდებს (1,5). სიმსუქნესთან ბრძოლის ფულადი დანახარჯი შეადგენს ჯანდაცვის სისტემის საერთო დანახარჯის 7%-ს, რაც უტოლდება ისეთ ქრონიკულ დაავადებებზე გამოყოფილ თანხებს, როგორც არის გულის იშემიური დაავადება, შაქრიანი დიაბეტი და ონკოლოგიური პათოლოგია (7,12).

მრავალრიცხოვან ეპიდემიოლოგიურ კვლევათა შედეგებით, დაავადების გავრცელება ყოველწლიურად იზრდება და სავარაუდოდ 2030 წლისთვის მსოფლიო პოპულაციის 60%-ს ექნება ჭარბი წონა ან სიმსუქნე. ბოლო 10 წლის მანძილზე ევროპის უმეტეს ქვეყანაში სიმსუქნის გავრცელება 10-40%-ით გაიზარდა, გავრცელება მამაკაცებში აღწევს - 10-25%-ს, ხოლო ქალებში 10-30%-ს. დაავადების გამოვლინების მაღალი ტენდენცია აღინიშნება ამერიკის შეერთებულ შტატებში, სადაც მოსახლეობის 34% ჭარბწონიანია, ხოლო 27%-ს სიმსუქნე აღენიშნება (6, 38). პრობლემა აქტუალურია იმ ქვეყნებისთვისაც, რომელთა მოსახლეობის დიდი ნაწილი შიმშილობს. მსოფლიოს მასშტაბით, 1980 წლიდან სიმსუქნით დაავადებულთა რიცხვი გაორმაგდა და ზრდის ტენდენციები თვალსაჩინოა ევროპის განვითარებულ ქვეყნებში, იაპონიაში, სამხრეთ ამერიკასა და ავსტრალიაში (70,86).

საქართველოში სიმსუქნის გავრცელება შესწავლილ იქნა რამდენიმე ფართომასშტაბიან კვლევაში. 2009 წელს ჩატარებული ნუტრიციული კვლევის მონაცემებით ჭარბი წონისა და სიმსუქნის გავრცელება 15-49 წლის არაორსულ ქალებში შეადგენდა 42,1%-ს. კვლევის “არაგადამდებ დაავადებათა რისკ-ფაქტორების კვლევა საქართველოში 2010 წ.“, ანგარიშის მიხედვით საქართველოს მთლიან მოსახლეობაში სიმსუქნის გავრცელება 25%-ს აღწევს. სიცოცხლისთვის საშიში აგდ-ს გავრცელების დინამიკის მიხედვით, საქართველოში 2008-2012 წლებში, 18-64 წლის ასაკის მოსახლეობაში ჭარბი წონა აღენიშნებოდა 31%-ს, ხოლო სიმსუქნე - 25%-ს; 15-49 წლის არაორსულ ქალებში ჭარბი წონისა და სიმსუქნის პრევალენტობა ასაკთან ერთად იმატებს. ქალებში ჭარბი წონის და სიმსუქნის ყველაზე

დაბალი პრევალენტობა დაფიქსირდა თბილისში (32,2%), ხოლო ყველაზე მაღალი – იმერეთში (65,3%). მნიშვნელოვნად მაღალი იყო სიმსუქნის პრევალენტობა სოფლად მცხოვრებ ქალებში, ქალაქის მაცხოვრებლებთან შედარებით (წყარო:სიმსუქნის პრევენციის სტრატეგია საქართველოში, NCDC, 2013)

სიმსუქნე წარმოადგენს მულტიფაქტორულ დაავადებას, რომლის განვითარების ფაქტორები გამოირჩევიან ფართო დიაპაზონით და მოქმედებენ, როგორც ერთობლივად, ისე განკერძოებულად. ასაკობრივი სიმსუქნის ფორმირების პროცესში მონაწილეობს, როგორც გარეგანი (კვებითი ქცევის დარღვევა, კვების რაციონი, არასაკმარისი ფიზიკური აქტივობა, ფსიქოემოციური სტრესები, მავნე ჩვევები), ისე შინაგანი (გენეტიკური წინასწარგანწყობა, ენდოკრინული სისტემის დარღვევები, უჯრედების მომატებული მგრძობელობა ინსულინის, კატექოლამინების, ზრდის ჰორმონის, ადიპოკინების – ლეპტინის, ადიპონექტინის მიმართ) ფაქტორები (56).

თანამედროვე შეხედულების მიხედვით სიმსუქნე ჰეტეროგენულია და მოიცავს პათოლოგიურ მდგომარეობებსა და სინდრომებს, რომელთა მკაფიოდ დიფერენცირება ყოველთვის არ არის შესაძლებელი. სიმსუქნის პირველად და მეორად ფორმებად დაყოფა პირობითია. პირველადი ალიმენტური სიმსუქნე, რომელიც პროგნოზული თვალსაზრისით შედარებით კეთილსაიმედოა, შეიძლება იყოს სერიოზული დაავადების ნიშანი, რომელიც სრულად გამოვლინდება მოზრდილ ასაკში (64). სიმსუქნეს და მის გართულებებს უკავშირებენ მრავალრიცხოვან გენეტიკურ მარკერებს, თუმცა ჰორმონალური, სინდრომული ან მოლეკულურ-გენეტიკური დარღვევების შესახებ არსებული მონაცემებით შეიძლება აიხსნას, სიმსუქნის შემთხვევათა მხოლოდ 5% (64). სწორედ ამიტომ, მეცნიერთა აზრით სიმსუქნე პოლიეტოლოგიურია და რეალიზდება გენეტიკური და გარემო ფაქტორების რთული ურთიერთქმედების შედეგად (56).

ფრამინგჰემში (აშშ) ჩატარებული კვლევის მიხედვით სიმსუქნე ამცირებს სიცოცხლის ხანგრძლიობას 6-7 წლით და თუ უახლოეს მომავალში სიტუაცია არ შეიცვალა, პროგნოზის მიხედვით, 2050 წლისათვის სიცოცხლის ხანგრძლიობა კიდევ 5 წლით შემცირდება. დამტკიცებულია მკაფიო კავშირი სიმსუქნის ხარისხსა და სიცოცხლის ხანგრძლივობას შორის (14).

ბოლო წლებში შეიცვალა წარმოდგენები სიმსუქნის, როგორც მხოლოდ სხეულის მასის ინდექსთან (სმი) ასოცირებული დაავადების მიმართ. ენდოკრინოლოგთა ამერიკული

ასოციაციის 23-ე ყოველწლიურ სამეცნიერო კონგრესზე (2014 წელი) მიღებულ იქნა სიმსუქნის დიაგნოსტიკის ახალი ალგორითმი, რომელიც მოიცავს ორ კომპონენტს: ა) სხეულის მასის ინდექსის შეფასებას ეთნიკური თავისებურებების გათვალისწინებით და ბ) სიმსუქნესთან დაკავშირებული გართულებების სიმძიმის შეფასებას. კონსესუსის მიხედვით, სიმსუქნესთან ასოცირებულ დაავადებებს მიეკუთვნება მეტაბოლური სინდრომი, პრედიაბეტი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, დისლიპიდემია, არტერიული ჰიპერტენზია, ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დისტროფია, საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი, ღამის აპნოე, ოსტეოართრიტი, გასტროინტესტინალური რეფლუქსი და სხვა (The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology 2014 Advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease) (169).

თანამედროვე ეტაპზე ხდება გადასვლა სმი-ორიენტირებული მიდგომიდან სიმსუქნის გართულებებზე ორიენტირებულ მიდგომებზე. სმი წარმოადგენს სანდო სკრინინგულ კრიტერიუმს ნორმალური წონის, ჭარბი წონის და სიმსუქნის შესაფასებლად. უკანასკნელ წლებში ჩატარებული კოჰორტულ კვლევათა შედეგებით არ დადასტურდა, რომ სმი (25–35კგ/კვმ) ეთნიკური თავისებურებების, მეტაბოლური ცვლილებების, წელის გარშემოწერილობის გათვალისწინების გარეშე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმსუქნის მაღალ გავრცელებაში (2, 159)

სიმსუქნის გავრცელებასთან ერთად მრავლდება მასთან ასოცირებული დაავადებები: ათეროსკლეროზი, გულის იშემიური დაავადება (23%), არტერიული ჰიპერტენზია (55%), შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (44%) და ონკოლოგიური დაავადებები (7-41%), რომლებიც მნიშვნელოვნად აუარესებენ ცხოვრების ხარისხს, განაპირობებენ შრომისუნარიანობის დაქვეითებას და ლეტალობის მაღალ მაჩვენებლებს (მსოფლიოში ჭარბი წონით ან სიმსუქნით 2,8 მილიონი მოზრდილი იღუპება) (163, 168). სიმსუქნეს უკავშირდება აგრეთვე გასტროინტესტინალური დაავადებები, ძვალსახსროვანი და ნევროლოგიური სისტემების პათოლოგია, ასთმა და ძილის აპნოე (118.119, 133).

განსაკუთრებულ საფრთხეს წარმოადგენს სიმსუქნე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში. მრავალ კვლევაში დამტკიცებულ იქნა სიმსუქნის, როგორც ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორის როლი რეპროდუქციული დისფუნქციის გენეზში (1,30,46,88). დადგენილია, რომ ცხიმოვანი ქსოვილის მატება 20%-ით იწვევს მენარხეს დარღვევას(45%) და პირველად უშვილობას (33,6%). სიმსუქნეს უკავშირდება ჰიპერესტროგენია,

საშვილოსნოს ჰიპერპლაზია, სისხლდენები საშვილოსნოდან და პათოლოგიური ცვლილებები საკვერცხეებში, ხოლო შემთხვევათა 30%-ში - საკვერცხეების ჰიპერანდროგენია და პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომის ფორმირების რისკი (2). კვლევათა სიმრავლის მიუხედავად, რეპროდუქციულ ასაკში განვითარებული სიმსუქნის ენდოკრინულ-მეტაბოლური ასპექტები კვლავ რჩება მკვლევართა გაძლიერებული ინტერესის სფეროში (30).

სიმსუქნის გავრცელების მზარდი ტემპები, ფორმირების მაღალი სიხშირე, შესაძლო გართულებების მრავალფეროვნება, მიზეზობრივი ფაქტორების სიმრავლე, სხვადასხვა პოპულაციებსა და თვით პოპულაციების შიგნით კვების კულტურის, რეჟიმისა და გამოყენებული პროდუქტების მრავალფეროვნება, ქცევითი ფაქტორების განსხვავებულობა განსაზღვრავს სიმსუქნის პრევალენტობის, რისკის ფაქტორების, კლინიკური და ფსიქოლოგიური თავისებურებების შესწავლის აქტუალობას. აუცილებელია ახალი მარკერების მოძიება, რომლებიც გააფართოებენ წარმოდგენას დაავადების პათოგენეზის შესახებ და შესაძლოა გამოყენებულ იქნან დაავადების ფორმირების ადრეულ ეტაპებზე.

უკანასკნელ წლებში აქტიურად შეისწავლება დაავადების პათოგენეზის ნეიროენდოკრინული მექანიზმები და სიგნალური მოლეკულების როლი სიმსუქნის ფორმირებაში, მათ შორის პროანთებითი ციტოკინები, სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორი, სეროტონინი და სხვა. დადგენილია, რომ ცხიმოვანი ქსოვილი, რომელიც ფუნქციონირებს, როგორც დიფუზური ენდოკრინული ჯირკვალი, ხელს უწყობს მთელი რიგი ჰორმონების და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების (ლექტინი, პროლაქტინი, გრელინი) სეკრეციის გაძლიერებას (9, 72). ამ თვალსაზრისით ყურადღებას იმსახურებს ბიოლოგიური პროცესების ისეთი უნივერსალური მარეგულირებელი, როგორცაა მელატონინი.

სადღეისოდ დამტკიცებულია მელატონინის როლი ენდოკრინული და იმუნური სისტემების ფუნქციურ მართვაში. არსებობს მონაცემები მელატონინის გამოხატული ანტიოქსიდანტური, ვაზოდილატატორული და სტრესპროტექტორული თვისებების შესახებ. მელატონინი მონაწილეობს ბიორითმების სინქრონიზაციაში, რეპროდუქციული და იმუნური სისტემის რეგულაციაში, აქვს თავისუფალი რადიკალების შთანთქმის უნარი (180). მელატონინის სეკრეციის დონის და რითმის შეცვლა გამოვლინდა დეპრესიის, ნეიროცირკულატორული დისტონიის, ნეიროდეგენერაციული დაავადებების, კუჭის წყლულის, რევმატოიდული ართრიტის, ღვიძლის ციროზის და ონკოლოგიური

დაავადებების დროს (3,4,12,72) . ბიორითმოლოგიური ფუნქციების შესწავლამ გამოავლინა, რომ მელატონინი წარმოადგენს არა მარტო ჰიპოთალამუსის სუპრაქიაზმალური ბირთვების მიერ გენერირებული ენდოგენური რითმის ძირითად მესენჯერს, არამედ გარემოს ფაქტორების ზემოქმედების კორექტორს (8,19, 73).

მრავალრიცხოვან კვლევათა შედეგებით დადგენილია, რომ მელატონინს ახასიათებს სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება, აკონტროლებს ენდოკრინულ, ნერვულ და იმუნურ სისტემებს; ხელს უწყობს ორგანიზმის ადაპტაციას კლიმატურ ზონებში, ეხმარება რეპროდუქციულ სისტემას, აუმჯობესებს ტვინის მუშაობას, შეემცნების და აღქმის პროცესებს, ამცირებს შფოთვის, ინფარქტის რისკს, არტერიულ წნევას, ეხმარება კუჭ-ნაწლავის სისტემას ნორმალურ ფუნქციონირებაში და ანელებს დაბერების პროცესს (9, 37, 79)

ბოლო პერიოდში აქტიურად მიმდინარეობს მელატონინის ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლურ პროცესებზე გავლენის შემსწავლელი კვლევები. არსებობს მოსაზრება, რომ მელატონინის სეკრეციის ცვლილებები არღვევს მის ურთიერთქმედებას ცხიმოვან ქსოვილსა და ღვიძლში განლაგებულ მელატონინის სპეციფიურ M1 და M2 რეცეპტორებთან, რომელთა გააქტიურება ხელს უწყობს ინსულინის რეცეპტორების ფოსფორირებას და კოაქტივაციას. ამ ორგანოებში ეპიფიზარული ჰორმონის ძირითად ფუნქციას შეადგენს ინსულინის მიმართ რეცეპტორების მგრძობელობის მომატება. ექსპერიმენტულმა კვლევებმა ცხადყო, რომ მელატონინის დეფიციტი იწვევს ნაადრევ დაბერებას, ინსულინის მიმართ მგრძობელობის დაქვეითებას, ნაადრევ მენოპაუზას და სიმსუქნის განვითარებას (120,137).

ჩატარებულ კვლევათა სიმრავლის მიუხედავად, თანამედროვე ეტაპზე ყურადღებას იპყრობს არაერთგვაროვანი მონაცემები სიმსუქნის, ღვიძლის გაცხიმოვნების, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის და არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში მელატონინის სეკრეციის შესახებ. ნაკლებად არის შესწავლილი მელატონინის სეკრეციის თავისებურებები სიმსუქნით დაავადებულ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, არ არის დადგენილი მელატონინის რეფერენსული ნორმატივები. აღნიშნულმა განსაზღვრა კვლევის მიზანი.

კვლევის მიზანი

რეპროდუქციული ასაკის ქალებში სიმსუქნის კლინიკური მიმდინარეობისა და მელატონინის სეკრეციის თავისებურებების შესწავლა, კომორბიდული მეტაბოლური და ქცევითი დარღვევების გამოვლენა და მელატონინის რაოდენობრივ ცვლილებებთან კორელაციის შეფასება.

კვლევის ამოცანები

1. სიმსუქნის მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ოჯახური ანამნეზის, თანარსებული სომატური პათოლოგიის და სიმსუქნის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებების შესწავლა;
2. სიმსუქნით დაავადებულ ქალებში მელატონინის მეტაბოლიტის–6 სულფატოქსიმელატონინის (6-სომტ) ექსკრეციის რაოდენობრივი ცვლილებების შესწავლა დაავადების ხარისხის გათვალისწინებით;
3. რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ქცევითი დარღვევების (ძილი, კვება) შესწავლა ფსიქოდიაგნოსტიკური ტესტების გამოყენებით; სინდრომოლოგიური და ფენომენოლოგიური ანალიზი;
4. სიმსუქნის კომორბიდული მეტაბოლური დარღვევების სპექტრის შესწავლა და კორელაცია მელატონინის რაოდენობრივ ცვლილებებთან.

სამეცნიერო სიახლე

- შესწავლილი იქნა მელატონინის მეტაბოლიტის 6 სულფატოქსიმელატონინის ექსკრეციის თავისებურებები სიმსუქნის მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში;
- შესწავლილ იქნა ოჯახური ანამნეზის, თანარსებული სომატური პათოლოგიის და სიმსუქნის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებები რეპროდუქციული ასაკის ქალებში;
- ფსიქოდიაგნოსტიკური ტესტების გამოყენებით, საკვლევ პოპულაციაში, განისაზღვრა ძილის რეჟიმის და ხარისხის დარღვევის ძირითადი ფენომენები; შეფასდა ინსომნიის ხარისხი.
- ჰოლანდიური კითხვარის DEBQ გამოყენებით, სიმსუქნის დროს, შესწავლილ იქნა კვებითი ქცევის დარღვევის ძირითადი ტიპები სიმსუქნის მქონე ქალებში; შეფასდა კვების ხასიათი და რაციონი.

- რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, შესწავლილ იქნა სიმსუქნის კომორბიდული მეტაბოლური დარღვევების სპექტრი და კორელაცია მელატონინის სეკრეციის ცვლილებებთან.

პრაქტიკული ღირებულება

- ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა ენდოგენური მელატონინის რაოდენობრივი მაჩვენებლების კორელაცია სიმსუქნის დროს არსებულ ქცევით და მეტაბოლურ დარღვევებთან, რაც საშუალებას იძლევა მელატონინი განვიხილოთ, როგორც პერსპექტიული, არაინვაზიური მარკერი სიმსუქნის პროგნოზის შესაფასებლად.
- ქცევითი დარღვევების (ძილი, კვება) შეფარდებითი რისკის განსაზღვრამ საშუალება მოგვცა დაგვედგინა ქცევითი დარღვევების მნიშვნელობა სიმსუქნის ფორმირებაში და გამოგვეყო პრიორიტეტული და მართვადი რისკის ფაქტორები.

დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები:

1. სიმსუქნის ჰორმონული მექანიზმები, ქმნის წინაპირობას ჰიპერინსულინემიის, ინსულინრეზისტენტობისა და ჰიპერანდროგენიის განვითარებისათვის, მნიშვნელოვნად არღვევს ნახშირწყლებისა და ლიპიდების ცვლას და წარმოადგენს რისკის ფაქტორს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ფორმირებისთვის რეპროდუქციული ასაკის ქალებში
2. სიმსუქნით დაავადებულთა უმრავლეს შემთხვევაში გამოვლინდა მელატონინის სეკრეციის დონის მატება, პრაქტიკულად ჯანმრთელ ქალთა მონაცემებთან შედარებით; მიღებული მონაცემები კორელაციაში იყო შესწავლილ კონტინგენტში გამოვლენილი ქცევითი დარღვევების ინტენსიობასთან.
3. სიმსუქნის მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მელატონინის მეტაბოლიტის 6-სულფატოქსიმელატონინის ჰიპერექსკრეცია დამოკიდებული იყო კომორბიდული მეტაბოლური დარღვევების სიმრავლესა და ინტენსიობაზე. 6-სომტ მაქსიმალური ექსკრეცია გამოვლინდა მრავალკომპონენტური მეტაბოლური დარღვევების მქონე პაციენტებში.

პუბლიკაციები

სადისერტაციო თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი, მათ შორის 2 საერთაშორისო მიმოქცევის ჟურნალებში.

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა.

სადისერტაციო ნაშრომი შეიცავს 100 ნაბეჭდ გვერდს. შედგება თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი კვლევები, მიღებული შედეგების განხილვა, დასკვნები. დისერტაცია ილუსტრირებულია 5 დიაგრამით და 13 ცხრილით სქემით. გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა მოიცავს 182 წყაროს.

თავი II. ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1 სიმსუქნის პრობლემა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

სიმსუქნე თანამედროვე ცივილიზაციის ერთ-ერთ გლობალურ პრობლემას წარმოადგენს. ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის მონაცემებით, მსოფლიოში 250 მლნ-ზე მეტი ადამიანი არის სიმსუქნით დაავადებული. ეკონომიურად განვითარებული ქვეყნების მოსახლეობის 25%-ს აქვს ჭარბი წონა, მიუხედავად მათი სოციალური სტატუსისა, ასაკისა და სქესისა (1,2, 88) . აშშ-ში ეს მაჩვენებელი 66%-ს აღწევს მათ შორის ქალები შეადგენენ 35%-ს, ხოლო მამაკაცები—31%-ს. 2014 წლის მონაცემებით ჭარბი წონა აღენიშნება 1,9 მილიარდ ზრდასრულ ადამიანს, ხოლო სიმსუქნე – 600 მილიონზე მეტ ადამიანს. გავრცელების არსებული ტემპის შენარჩუნების შემთხვევაში, 2025 წლისთვის მსოფლიოში სიმსუქნით დაავადებული იქნება 300 მილიონზე მეტი ადამიანი, ხოლო 2030 წლისთვის – 3,3 მილიარდი ადამიანი. თანამედროვე კვლევების თანახმად, სიმსუქნე მეტად არის გავრცელებული ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში და მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ასაკზე. ბავშვობისა და მოზარდობის ასაკში სიმსუქნის გავრცელება შეადგენს 10–15%–ს, რეპროდუქციულ ასაკში 35–50%–ს, ხოლო მენოპაუზის პერიოდში – 75%–ს (35, 114).

სიმსუქნის პროგრესირებადი გავრცელება, უპირველეს ყოვლისა დაკავშირებულია ალიმენტურ-კონსტიტუციურ ფაქტორებთან. თანამედროვე ეპოქაში გაზრდილია მაღალკალორიული პროდუქტების მოხმარება, რომლებიც უხვად შეიცავენ ცხიმებს, გლუკოზას, მარილს და ნაკლებად – ვიტამინებს, მინერალებსა და მიკროელემენტებს. აღნიშნულს ემატება ცხოვრების მჯდომარე წესი და ფიზიკური აქტივობის შემცირება (95).

მიუხედავად იმისა, რომ სიმსუქნე განისაზღვრება, როგორც ცხიმის ჭარბი დაგროვება ორგანიზმში, რეალობაში იგი წარმოადგენს კომპლექსურ მდგომარეობას, რომელსაც კლინიცისტები განიხილავენ, როგორც ქრონიკულ დაავადებას, რომელთანაც კავშირშია გულ-სისხლძარღვთა და მთელი რიგი ორგანოთა სისტემების პათოლოგიები. ჯანმოს მონაცემებით სიმსუქნით განპირობებულია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის 44%, გულის იშემიური დაავადების 23% და სიმსივნური დაავადებების 7–41%.

1948–2005 წლებში ჩატარებული 97 კვლევის მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ სიმსუქნის დროს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა განვითარების რისკი იზრდება 44%-ით (CI 41–48%), ხოლო თავის ტვინის სისხლმომარაგების დარღვევის რისკი - 98%-ით (CI 69–155%). აღნიშნულის გამო სიმსუქნე დასახელდა, როგორც XXI საუკუნის არაინფექციური ეპიდემია, რომელიც საფრთხეს უქმნის მსოფლიო მოსახლეობას (6).

თანამედროვე წარმოდგენებით, სიმსუქნე არის ქრონიკული მულტიფაქტორული დაავადება, რომელიც ვითარდება ფიზიოლოგიური, გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ერთობლივი ზემოქმედებით. ვარაუდობენ, რომ სიმსუქნეს საფუძვლად უდევს ენერგეტიკული დისბალანსი, შეუსაბამობა ორგანიზმში საკვებით მიღებულ კალორიებსა და ორგანიზმის ენერგეტიკულ დანახარჯს შორის. თავის მხრივ ენერგეტიკული დისბალანსი არის გენეტიკური და გარემოს ფაქტორების (სოციალური, კვებითი, ფსიქოლოგიური და ფიზიკური) არაადეკვატური ურთიერთქმედების შედეგი (61). ჩატარებულ კვლევათა სიმრავლის მიუხედავად დაავადების პათოგენეზი საბოლოოდ დადგენილი არ არის, რაც ართულებს მისი მკურნალობისა და პროფილაქტიკის ოპტიმალური მეთოდების შემუშავებას.

რიგ ავტორთა მონაცემებით გენეტიკას, ფიზიკურ ინერტულობას, დაბერებას, ანთებით სტატუსს და ჰორმონულ ცვლილებებს მნიშვნელოვანი ადგილი ენიჭება სიმსუქნის ფორმირებაში, თუმცა მათი როლი, შესაძლოა, განსხვავებული იყოს სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში. გარკვეული მნიშვნელობა აქვს მემკვიდრეობით-კონსტიტუციურ წინასწარგანწყობას, ასაკობრივ, სქესობრივ და პროფესიულ ფაქტორებს, ასევე ზოგიერთ ფიზიოლოგიურ მდგომარეობას (ორსულობა, ლაქტაცია, კლიმაქსი) (62).

სადღეისოდ დადგენილია სიმსუქნის გამოვლენის სიხშირის ზრდის მონოტონური ტენდენცია სხვადასხვა კლიმატო-გეოგრაფიულ ზონებში მცხოვრები ქალთა მოსახლეობის ცალკეულ ასაკობრივ, რასობრივ და ეთნიკურ ჯგუფებში. მთლიანობაში ეპიდემიოლოგიის შესწავლა ადასტურებს დაავადების მაღალ პრევალენტობას რეგიონალური და ეთნიკური მიკუთვნების თვალსაზრისით

სიმსუქნის შემთხვევათა 30-35% დამოკიდებულია გენეტიკურ კომპონენტზე. დღესდღეობით აღმოჩენილია ორმოცდაათამდე გენი, რომლებიც ხელს უწყობენ B2 და B3 ადრენორეცეპტორების წარმოქმნას (ლიპოპროტეიდლიპაზას გენი, Fat-გენი, კარბოქსიპეპტიდაზა E-ს გენი, მელანოციტმასტიმულირებელი ჰორმონის ტიპი 4

რეცეპტორის გენი და სხვა (5). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მემკვიდრეობითობას უფრო მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ვისცერალური ცხიმის დაგროვებაში, ვიდრე კანქვეშა ცხიმის დაგროვებაში (5%). წონის რეგულაციაში გენეტიკური ფაქტორების როლი გამოვლენილ იქნა იდენტურ ტყუპებზე ჩატარებული კვლევებით. გენეტიკური ფაქტორებით რეგულირდება ენერგეტიკული დანახარჯი მოსვენებულ მდგომარეობაში, ამასთან ერთად ორგანიზმში სიმსუქნის გამოვლინებაზე პასუხისმგებელია 600-ზე მეტი გენი, მარკერი და ქრომოსომის რეგიონი, თუმცა 2004 წლამდე მონოგენების დეფექტთან ასოცირებული სიმსუქნის მხოლოდ 173 შემთხვევა იქნა დაფიქსირებული (15, 55).

სიმსუქნის თანამედროვე მოლეკულური მექანიზმების კვლევა ნაწილობრივ ხსნის იმ პათოფიზიოლოგიური კავშირების საფუძველს, რომელიც არსებობს სიმსუქნესა და მასთან ასოცირებულ დაავადებებს შორის. ლიპიდური ცვლის დარღვევა, აზოტის ოქსიდის გამომუშავების დისრეგულაცია, ოქსიდაციური სტრესი, მონოციტ-მაკროფაგური სისტემის გააქტიურება წარმოადგენს სიმსუქნის პათოგენეზის ცენტრალურ რგოლებს. პირველ რიგში, ეს ეხება ლიპიდური ცვლის დარღვევას და ლიპოპროტეინების ქიმიურ მოდიფიკაციას. სიმსუქნე და დისლიპიდემია, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ურთიერთქმედება სისხლძარღვის კედელთან იწვევს ციტოკინების გამომუშავებას და იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მოზიდვას, რაც განაპირობებს ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების გენერაციას და ოქსიდაციურ სტრესს (15, 87).

წონის კონტროლის ენდოგენური მექანიზმების შესწავლამ აჩვენა, რომ შიმშილის და დანაყრების პროცესების რეგულაცია ხორციელდება გასტროინტესტინალურ ტრაქტსა და თავის ტვინს შორის არსებული ნეიროენდოკრინული უკუკავშირის მექანიზმებით. კუჭნაწლავის ტრაქტის ჰორმონთა უმრავლესობა იწვევს დანაყრების შეგრძნებას. ერთერთ ჰორმონს, რომელიც მადას აძლიერებს გრელინი წარმოადგენს. გრელინი გამომუშავდება კუჭსა და წვრილი ნაწლავის პროქსიმალურ ნაწილში, მისი რაოდენობა მცირდება საკვების მიღების შემდეგ და მატულობს მომდევნო კვების დაწყების წინ. გრელინის ჭარბი პროდუქცია აღინიშნება პრადერ-ვილის სინდრომის დროს, რომლისთვისაც დამახასიათებელია გამოხატული ჰიპერფაგია. გრელინის რაოდენობა საგრძნობლად მცირდება კუჭის რეზექციის შემდეგ, რითაც აიხსნება ოპერაციის შემდგომი ხანგრძლივი და მყარი ანორექსია (24, 26).

ცხიმოვანი ქსოვილი მონაწილეობს ენერგიის რეგულაციაში და თავის ტვინზე ზემოქმედებს ცილოვანი ჰორმონების ლეპტინისა და ადიპონექტინის მეშვეობით. ლეპტინი (სიმსუქნის გენის პროდუქტი) გამომუშავდება ადიპოციტების მიერ და მისი ძირითადი ფუნქციაა პერიფერიული ქსოვილების დაცვა ცხიმის დაგროვებისგან. ლეპტინი გაივლის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, აღწევს ჰიპოთალამუსს და სიგნალს აძლევს თავის ტვინის სტრუქტურებს ცხიმის მარაგის შესახებ (40). ლეპტინი მოქმედებს ჩონჩხის კუნთებზე, ღვიძლზე, პანკრეასზე და თავად ადიპოზურ ქსოვილზე, თრგუნავს ანაბოლურ პროცესებს (გლუკოზის ნეოგენეზი, პროტეინების სინთეზი, ქოლესტერინის, ცხიმოვანი მჟავების და ტრიგლიცერიდების სინთეზი) და იმავდროულად ააქტიურებს კატაბოლურ პროცესებს (გლუკოზის ტრანსპორტის სტიმულაცია, β -ოქსიდაცია, გლიკოლიზი და მიტოქონდრული ბიოგენეზი).

რიგ შრომებში ნაჩვენებია, რომ ლეპტინი არეგულირებს ცხიმოვანი მჟავების უჯრედშიდა ჰომეოსტაზს და იცავს უჯრედებს ლიპოტოქსიურობისგან. ინსულინის მსგავსად იგი აძლიერებს NO-ს პროდუქციას და ააქტიურებს პროტეინკინაზას, რომელიც მონაწილეობს NO-ს ფოსფორილირებაში. განსხვავებულად მოქმედებს ადიპონექტინი, რომელიც ჭარბი რაოდენობით გამომუშავდება ცხიმოვანი უჯრედების მიერ (32, 48). ის ზრდის ინსულინის მიმართ რეცეპტორების მგრძობელობას და ხასიათდება ანტიანთებითი ეფექტით. ლეპტინი და ადიპონექტინი მოქმედებენ ჰიპოთალამუსსა და ტვინის ღეროში არსებულ ბირთვებზე, ხელს უწყობენ ნეიროპეპტიდების ჭარბი რაოდენობით გამომუშავებას და არეგულირებენ შიმშილის, მადისა და დანაყრების პროცესებს. ლიპიდურ ცვლაში მონაწილეობენ ადრენალური სტეროიდებიც, რომლებიც მეტაბოლიზდებიან ცხიმოვან ქსოვილში და ზრდიან ვისცერალური ცხიმის რაოდენობას (92).

სიმსუქნესთან ასოცირდება მრავალი დაავადება, რასაც მნიშვნელოვან წილად განსაზღვრავს ცხიმოვანი ქსოვილის ორგანიზმში გადანაწილების თავისებურებები. ყველაზე არაკეთილსაიმედო ფორმას წარმოადგენს სიმსუქნის აბდომინალური ტიპი, რომელიც ჰორმონული და მეტაბოლური დარღვევების ერთ-ერთი ძირითადი რისკ-ფაქტორია. აბდომინალურ გაცხიმოვნებას ხშირად თან ახლავს ინსულინრეზისტენტობა, ჰიპერინსულინემია, დისლიპიდემია, არტერიული ჰიპერტენზია, ჰიპერანდროგენია და ჰირსუტიზმი (31, 69, 87, 171).

ბოლო წლებში, განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა სიმსუქნის გავრცელების მზარდ ტენდენციას რეპროდუქციული ასაკის ქალებში. სტატისტიკური მონაცემებით ჭარბი წონა აღინიშნება რეპროდუქციული ასაკის ქალთა 30–60%-ს, ხოლო სიმსუქნე –20–25%-ს. ამერიკელი ექსპერტების მონაცემებით, რომელთაც შეაფასეს სიმსუქნესთან ასოცირებული ჯანმრთელობის რისკები, რეპროდუქციულ ასაკში განვითარებული სიმსუქნე შემთხვევათა 57%-ში იწვევს შაქრიან დიაბეტს, 17%-ში – არტერიულ ჰიპერტენზიას და გულის იშემიურ დაავადებას, 14%-ში - ოსტეოართროზს და ოსტეოპოროზს, 30%-ში - ქოლელითიას ხოლო 11%-ში - ძუძუს, საშვილოსნოსა და მსხვილი ნაწლავის ონკოლოგიურ დაავადებებს (30,121).

ქალებისთვის ფიზიოლოგიურად დამახასიათებელია კანქვეშა ცხიმის უპირატესი განლაგება გლუტეოფემორალურ არეში, რაც განპირობებულია ქალთა სასქესო ჰორმონებით. ცხიმოვანი ქსოვილის მასის მატება უკავშირდება ონტოგენეზის კრიტიკულ პერიოდებს (სასქესო მომწიფების პერიოდი, ორსულობა, მშობიარობა, კლიმაქსი), რომლებიც ხასიათდებიან ჰომეოსტაზის ცვლილებებით. ორგანიზმის ადაპტაციური რეზერვების დაქვეითება და ცხიმოვანი ქსოვილის ჭარბი დაგროვება, ნეგატიურად აისახება ქალის რეპროდუქციულ შესაძლებლობებზე და იწვევს მენსტრუალური ციკლის დარღვევას (39.3%), ანოვულაციას, უშვილობას (15.3%), ორსულობის და მშობიარობის გართულებებს (7.7%) (46).

ცხიმოვანი მასის მოცულობასა და რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონირების მჭიდრო ურთიერთკავშირზე მეტყველებს ის ფაქტი, რომ სხეულის მასა არეგულირებს სასქესო განვითარებას (47). სიმსუქნის დროს ხშირად აღინიშნება სასქესო ჯირკვლების დისფუნქცია, რასაც თან ახლავს ესტროგენების დონის მატება და გლობულინების დონის კლება. ამავდროულად მატულობს კორტიზოლის სეკრეცია. აღნიშნული ჰორმონული ცვლილებები კლინიკურად ვლინდება ჰიპერანდროგენიით, ჰირსუტიზმით და საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომით შეინიშნება პირდაპირი კორელაცია სიმსუქნის ხარისხს, ამენორეასა და ჰირსუტიზმს შორის (91).

რეპროდუქციული პრობლემები, ისევე როგორც მეტაბოლური სინდრომის სხვა კომპონენტები უფრო ხშირად ვითარდება ცხიმოვანი ქსოვილის აბდომინალური განაწილების დროს. სხვადასხვა ფაქტორთა ზემოქმედებით (მშობიარობა, აბორტი, სტრესი, ქირურგიული ჩარევა, ტრავმები და სხვა) ირღვევა ჰიპოთალამუსის ფუნქციების ნეიროენდოკრინული რეგულაცია, თირკმელზედა ჯირკვლის და საკვერცხეების ფუნქციები.

მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის აუტოკრინული სისტემა, რომელიც პასუხიმგებელია გლუკოზის და ინსულინის მეტაბოლიზმის დარღვევაზე(49).

ევროპული მულტიცენტრული კვლევით ნაჩვენებია, რომ სიმსუქნე 2.7-ჯერ ზრდის უშვილობის სიხშირეს და არაკეთილსაიმედოდ აისახება გენერაციულ ფუნქციაზე: იზრდება ორსულობის და მშობიარობის პათოლოგიურად მიმდინარეობის და პერინატალური ავადობის რისკი. ავტორები აღნიშნავენ, რომ სიმსუქნის დროს მნიშვნელოვნად მცირდება ფერტილობის აღსადგენად მიმართული თერაპიული ღონისძიებების, ოვულაციის ინდუქტორების და დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების ეფექტურობა. რიგ ავტორთა მონაცემებით, სიმსუქნის მქონე პაციენტებისთვის დამახასიათებელია სისხლდენები საშვილოსნოდან, რასაც საფუძვლად უდევს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია ან კიბოსწინარე მდგომარეობა (64).

ჩატარებული კვლევებით დასტურდება სიმსუქნის დროს პრეოვულაციურ პერიოდში ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის დონის სუბნორმალური მომატება, ლუტეინის სეკრეციის და სისხლში პროგესტერონის დონის შემცირება(88). სიმსუქნეს უკავშირდება აგრეთვე ესტროგენების ჭარბი რაოდენობა, რომელიც კორელირებს სხეულის მასასთან და ცხიმოვანი ქსოვილის მოცულობასთან. ჰიპერესტროგენული მდგომარეობის განვითარებას ხელს უწყობს ცხიმოვანი ქსოვილში არომატაზული აქტივობის მომატება და ანდროგენების კონვერსია ესტროგენებში. ჰიპერესტროგენიისა და პროგესტერონ-დეფიციტური მდგომარეობის ფონზე ხანგრძლივდება ენდომეტრიუმის პროლიფერაციის დრო, რაც იწვევს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიას (121).

ცხიმოვანი ქსოვილის უპირატეს განლაგებას აბდომინალურ-ვისცერალურ არეში ხელს უწყობს თირკმელზედა ჯირკვალში კორტიზოლის და ანდროგენების პროდუქციის მატება ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ჭარბი სტიმულაციის საპასუხოდ. კორტიზოლი უშუალოდ მონაწილეობს ინსულინრეზისტენტობის განვითარებაში, ისევე როგორც თირკმელზედა ჯირკვლის ანდროგენები და ტესტოსტერონი. ნორმაში ინსულინი არ ასრულებს მნიშვნელოვან როლს სტეროიდოგენეზის პროცესში, მაგრამ სუპრაფიზიოლოგიური კონცენტრაციების დროს, ინსულინი აძლიერებს ანდროგენების სინთეზს, რაც იწვევს ტესტოსტერონის დონის მომატებას. აღწერილი ენდოკრინულ-მეტაბოლური ცვლილებების შედეგად იზრდება ანდროგენების და ესტროგენების

პროდუქცია და კიდევ უფრო ღრმავდება ოვარიული დისფუნქცია. ანდროგენების მაღალი დონე და სექს-სტეროიდშემბოჭველი გლობულინის (სსგ) დონის დაქვეითება იწვევს ქრონიკულ ანოვულაციას, ფოლიკულების ატრეზიას და საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომის ჩამოყალიბებას. არსებობს მონაცემები, რომ საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი აღენიშნება ჭარბი წონის ან სიმსუქნის მქონე ქალთა 50–60%-ს. მდგომარეობა ქრონიკული ჰიპოოვულაციით ან ანოვულაციით და საკვერცხეების სპეციფიკური პოლიკისტოზური ცვლილებებით ხასიათდება, რომელიც ხშირად, თუმცა არა ყოველთვის, შერწყმულია ლაბორატორიულად ან კლინიკურად გამოვლენილ ჰიპერანდროგენიასთან. ვარაუდობენ, რომ საკვერცხეების პოლიკისტოზი და ანდროგენების სიჭარბე ჰიპერინსულინემიის შედეგია (30). საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომს უკავშირდება არარეგულარული მენსტრუალური ციკლი, ენდოკრინული უშვილობა, ჰირსუტიზმი, ალოპეცია, სებორეა და აკნე.

ავტორთა მონაცემებით სიმსუქნის სხვადასხვა ფორმის დროს მენარხეს და შესაბამისად რეპროდუქციული უნარის დროული ფორმირება შეინიშნება შემთხვევეათა მხოლოდ 31%-ში. ამენორეის მქონე ქალთა 45% დაავადებულია სიმსუქნით და ნორმალური მენსტრუალური ფუნქცია მხოლოდ 9–13%-ს აქვს. ავტორებს მიაჩნიათ, რომ მენარხეს დარღვევა მეორადია და წარმოადგენს სიმსუქნის შედეგს. 20 წლის ზევით ასაკში სმი–ს მომატება მნიშვნელოვნად ზრდის ანოვულაციური დარღვევების პროცენტს. სხვა ავტორთა აზრით, მენსტრუალური ფუნქციის აღდგენისთვის ხშირად საკმარისია სხეულის მასის შემცირება 10–15%-ით (124)

მართომასშტაბიანი კვლევებით დადგენილია სიმსუქნის არაკეთილსაიმედო მოქმედება გენერაციულ ფუნქციაზე – მნიშვნელოვნად მატულობს ორსულობის, მშობიარობის, მშობიარობის შემდგომი პერიოდის პათოლოგიური მიმდინარეობისა და პერინატალური გართულებების რისკი. სიმსუქნის მქონე ორსულ ქალებში ხშირად აღინიშნება გამოხატული ჰემოდინამიკური ცვლილებები (სისხლის შედედების მატება, არტერიული ჰიპერტენზია და გულსისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგია) (157). ყველაზე ხშირ გართულებას ჰესტოზები წარმოადგენს, რომელთა სიხშირე სიმსუქნის მქონე ორსულებში სამჯერ უფრო მეტია, ვიდრე ნორმალური მასის მქონე ქალებში. ჰესტოზის განვითარების ალბათობას განსაზღვრავს სმი–ის მაჩვენებლები და ცხიმოვანი ქსოვილის განაწილების ხასიათი. ჰესტოზების ყველაზე მეტი სიხშირე აღინიშნება აბდომინალური ტიპის სიმსუქნის მქონე

ქალებში, როდესაც ინდექსი წელის გარშემოწერილობა/თემოს გარშემოწერილობა > 0.8–ზე. ამ ფონზე, პლაცენტაში განვითარებული მორფოლოგიური ცვლილებების შედეგად ხშირად ვითარდება პლაცენტარული უკმარისობა, რაც იწვევს ნაყოფის ჰიპოქსიას და განვითარების შეფერხებას(2, 6, 15,46).

ამრიგად, რეპროდუქციულ ასაკში განვითარებული სიმსუქნე არის გავრცელების მზარდი ტენდენციის მქონე ქრონიკული დაავადება, რომელიც ერთი მხრივ მნიშვნელოვნად არღვევს რეპროდუქციულ და გენერაციულ ფუნქციებს (მენსტრუალური ციკლის დარღვევა, უშვილობა, საკვერცხეებსა და საშვილოსნოში პათოლოგიური ცვლილებების ფორმირება, ორსულობის და მშობიარობის პათოლოგია), ხოლო მეორეს მხრივ ქმნის საფუძველს ადრეულ ასაკში მეტაბოლური სინდრომის ფორმირებისთვის. სიმსუქნისა და მისი მეტაბოლური გართულებების გავლენა რეპროდუქციულ ჯანმრთელობაზე დღის წესრიგში აყენებს რეპროდუქციულ ასაკში სიმსუქნის შემცირების პროფილაქტიკური პროგრამების შემუშავების აუცილებლობას.

თავი 2.2. მელატონინის სინთეზი და ცირკადული რითმები

მელატონინი წარმოადგენს ეპიფიზის ჰორმონს, რომელიც ფართოდ არის გავრცელებული ბუნებაში. მისი დახმარებით რეალიზდება ბიოლოგიური რეგულირების ფილოგენეზურად ძველი მექანიზმები. იგი აღმოჩენილია ბაქტერიებში, ერთუჯრედიან ეუკარიოტებში, წყალმცენარეებში, მცენარეების სხვადასხვა ნაწილებში (ფესვი, ყვავილი, თესლი), ხერხემლიან და უხერხემლო ცხოველებში. მელატონინის ბიოსინთეზი ცირკადული ხასიათისაა, რომელიც ექვემდებარება ისეთ ფაქტორებს, როგორცაა სქესი, ასაკი, სინათლე, გარემოს ტემპერატურა, მენსტრუალური ციკლის ფაზების მონაცვლეობა ქალებში, ელექტრომაგნიტური ველები და სხვა (4, 8, 16) .

მელატონინის სეკრეცია ძირითადად ხორციელდება ეპიფიზში. პროცესი სინქრონულია და დამოკიდებულია დღეღამურ რითმებზე. მელატონინის წინამორბედს წარმოადგენს ამინომჟავა ტრიფტოფანი, რომელიც გარდაიქმნება 5-ჰიდროქსიტრიფტოფანად და შემდეგ სეროტონინად. ეს უკანასკნელი M-აცეტილტრანსფერაზას საშუალებით გარდაიქმნება M-აცეტილსეროტონინად, ხოლო ჰიდროქსიინდოლ O-მეთილტრანსფერაზას ზემოქმედებით –მელატონინად (5, 135).

მელატონინის სინთეზი ეპიფიზის გარდა ხორციელდება ბადურა გარსზე, ძვლის ტვინში, თრომბოციტებში, გასტროინტენსტინალურ ტრაქტში, კანსა და ლიმფოციტებში (25). საგულისხმოა, რომ ამ ორგანოთა ქსოვილებში სინთეზირებული მელატონინის საერთო რაოდენობა ათჯერ აღემატება ეპიფიზური მელატონინის პლაზმურ რაოდენობას. ეპიფიზის ამოკვეთის შემდეგ, სისხლის პლაზმაში ჰორმონის დღეღამური ცვალებადობა აღარ ფიქსირდება, მაგრამ პერიფერიული უჯრედული ელემენტების გავლენით დღის მანძილზე, მაინც რჩება მისი გარკვეული რაოდენობა (41). აღნიშნული მიუთითებს არაეპიფიზური მელატონინის, როგორც პარაკრინული სასიგნალო მოლეკულის და უჯრედული ფუნქციების რეგიონალური კოორდინატორის მნიშვნელოვან როლზე. მელატონინის მაღალი ლიპოფილურობა განაპირობებს მისი, როგორც ტიპური ჰორმონის მოქმედებას - მიაღწიოს შორეულ სამიზნე ორგანოებზე არსებულ რეცეპტორებს (9, 77).

მელატონინის სინთეზის რეგულაცია ხორციელდება რეტინოჰიპოთალამური ტრაქტის (რთტ) მეშვეობით, რომელიც სათავეს იღებს თვალის ბადურა გარსზე და ჰიპოთალამუსის

სუპრაქიაზმალურ ბირთვებზე. პროცესში მონაწილეობენ ფოტომგრძობიარე განგლიური უჯრედები, რომლებიც შეიცავენ ფოტოპიგმენტ მელანოფსინს. როტ-ის ნეირონები გაივლიან ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულურ ბირთვებს, რეტიკულურ ფორმაციას და ზურგის ტვინის გვერდითი რქების უჯრედებს, კისრის ზედა განგლიების დონეზე. პოსტგანგლიური სიმპატიკური ბოჭკოები საბოლოოდ ლოკალიზდებიან პინეალოციტებზე და არეგულირებენ მელატონინის სინთეზს ნორადრენალინის საშუალებით. ნერვული დაბოლოებებიდან გამოთავისუფლებული ნორადრენალინი უკავშირდება ბეტა-ადრენორეცეპტორებს და ააქტიურებს მელატონინის სინთეზში მონაწილე ფერმენტებს (99). დღის ნათელ პერიოდში სუპრაქიაზმალური ბირთვების აქტივობა, შესაბამისად ქვეითდება ნორადრენალინის გამოთავისუფლება და კლებულობს მელატონინის სეკრეცია, ხოლო სიბნელეში პირიქით - სუპრაქიაზმალური ბირთვების აქტივობა მცირდება, შესაბამისად იზრდება ნორადრენალინის შემცველობა და მელატონინის სინთეზი (89, 153). სისხლში არსებული მელატონინის დონე მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული დღის განათების ინტენსიობაზე. სისხლში მელატონინის მაქსიმალური დონე აღინიშნება ღამის საათებში (200პგ/მლ), ხოლო მინიმალური კონცენტრაცია – დღის საათებში (10 პგ/მლ).

ექსპერიმენტული კვლევებით დადგენილია, რომ მელატონინი ეპიფიზიდან კაპილარების გავლით ხვდება სისტემურ სისხლის მიმოქცევაში, ცერებროსპინალურ სითხეში და ორგანიზმის ყველა ქსოვილში (60,63). მელატონინის ნახევრად დაშლის პერიოდი ბიექსპონენციალურ მრუდს წააგავს, სადაც პირველი მაქსიმუმი მე-2 წუთზე მოდის, ხოლო მეორე მაქსიმუმი - მე 20 წუთზე. მელატონინი უმეტესად მეტაბოლიზდება ღვიძლში, მონოოქსიგენაზა დამოკიდებულ ციტოქრომ P-450-ის საშუალებით განიცდის კონიუგაციას სულფატთან და საბოლოოდ 6 - სულფატოქსიმელატონინის (6-სომტ) მეტაბოლიტის სახით გამოიყოფა შარდში (85). მელატონინის პროდუქციის მერყეობა დამოკიდებულია ორგანიზმის ინდივიდუალურ თავისებურებებზე, მაგრამ ამ განსხვავების მნიშვნელობები ჯერჯერობით დადგენილი არ არის.

ჯანმრთელ პირებში 6-სულფატოქსიმელატონინის ღამის ექსკრეციის გაზრდა ზამთრის პერიოდში და იგივე დონეზე შენარჩუნება ზაფხულის პერიოდში ატარებს ადაპტაციურ ხასიათს და მიმართულია ორგანიზმის რითმული სტრუქტურების სინქრონიზაციისკენ. ჩატარებულ კვლევათა მონაცემებით ქრონოსტრუქტურის და ჰემოდინამიკის

მნიშვნელოვანი ცვლილებები არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში ძირითადად განპირობებულია ზამთარში მელატონინის მეტაბოლიტის დაბალი მაჩვენებლით.

მელატონინის სინთეზის ექსტრაპინეალურ ლოკუსებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტს. საჭმლის მომნელებელ სისტემაში მელატონინის სინთეზის სავარაუდო ადგილს წარმოადგენს ენტეროქრომაფინური უჯრედები, რომლებშიც ფერმენტ ჰიდროქსინდოლომეთილტრანსფერაზის გავლენით N-აცეტილსეროტონინი ტრანსფორმირდება მელატონინში. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში სინთეზირებული მელატონინის ხვედრითი წილი მცირეა, ვინაიდან დაახლოებით 90% პორტალური ვენის მეშვეობით მეტაბოლიზდება ღვიძლში (71, 164).

მელატონინის სეკრეცია სინქრონული პროცესია, რომელიც მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული კისრის ზედა განგლიების ნორადრენერგული ნეირონებისა და პინეალოციტების ბეტადრენორეცეპტორების აქტივობაზე. თავის მხრივ მელატონინის სეკრეცია განსაზღვრავს ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზარული სტრუქტურების მიერ ჰორმონების გამომუშავების რითმს (145).

ენდოგენური მელატონინის ერთ-ერთ ძირითად ფუნქციას ცირკადული რითმების რეგულაცია წარმოადგენს. სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით, ცირკადული რითმების დარღვევას უკავშირდება გასტროინტენსტინალური დაავადებები, ძუძუს კიბო, მეტაბოლური სინდრომი და სხვა. ცირკადული რითმების დარღვევის ერთერთი მნიშვნელოვანი მიზეზი გახლავთ მუშაობა ღამის ცვლაში, რა დროსაც ირღვევა ჰორმონების ცირკადული გადმონასროლი და ძილის ფიზიოლოგია (19, 29). სხვადასხვა ობსერვაციული კვლევის შედეგები ცხადყოფს, რომ ცირკადული რითმების და ძილის დარღვევა შეჭიდულია სხეულის მასის ინდექსის მატებასთან. ცნობილია, რომ ღამის ქრონოტიპებში არამხოლოდ ღამის ცვლაში მუშაობა არღვევს ძილს და ცირკადულ რითმებს, არამედ დღის ადრეულ პერიოდში დაწყებული სამუშაო გრაფიკი, რაც იწვევს დღეღამური რითმის გადანაცვლებას და ძილის შეზღუდვას (8, 27).

30 წელზე მეტია მეცნიერები აკვირდებიან ორგანიზმში მიმდინარე ციკლურ პროცესებს, რაც კავშირშია გარე სამყაროს რითმებთან. განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს დესინქრონოზი - ორგანიზმის პათოლოგიური მდგომარეობა, რომელიც განპირობებულია ექსტრემალური ფაქტორების ზემოქმედებითა და ბიორითმების დარღვევით (66). არჩევნ ენდოგენურ (ჰიპოთალამუსის დაზიანება, მენინგიტი, ინსულტი) და ეგზოგენურ

დესინქრონოზოსს. ეტიოლოგიური ფაქტორის მიხედვით გამოყოფილია ეგზოგენური დესინქრონოზის შემდეგი ფორმები 1. ფოტოდესინქრონოზი (გარე განათების მუდმივი ზემოქმედება), 2. ბაროდესინქრონოზი (ატმოსფერული წნევის მკვეთრი ცვლილება), 3. თერმოდესინქრონოზი (ტემპერატურის ცვლილება), 4. გადაადგილების დესინქრონოზი (გადაფრენები, ღამის ცვლაში მუშაობა), 5. ჰელიოდესინქრონოზი (მზის აქტივობის ცვლილება) და 6. სოციალური დესინქრონოზი (160). ეგზოგენურ დესინქრონოზს იწვევს სხვადასხვა გარეგანი სტიმულის ზემოქმედება (სინათლე, საკვების მიღება, ხმაური, ფიზიკური დატვირთვა, ტემპერატურა), ხოლო შინაგანი დესინქრონოზი განპირობებულია ბიოლოგიური რითმების შინაგანი მარეგულირებელის-მელატონინისა და სუპრაქიაზმალური ბირთვების ურთიერთქმედების დარღვევით (36).

დესინქრონოზი ვითარდება ჰიპოთალამუსის სუპრაქიაზმალური ბირთვის და ეპიფიზის, სეკრეტორული აქტივობის მარეგულირებელი ზემოქმედების შემცირების შედეგად. დისბალანსის შედეგს წარმოადგენს ნეიროჰუმორული სისტემის მიმართ ქსოვილთა და ორგანოების მგრძობელობის შეცვლა (113). ნეგატიური შედეგები გამოიხატება ფუნქციონალური სისტემების ფიზიოლოგიური აქტივობის შემცირებით, უჯრედების პროლიფერაციით და ნივთიერებათა ცვლის დარღვევით. დესინქრონოზის პროგრესირება განპირობებულია სისხლში მელატონინის კონცენტრაციის ცვლილებით. ორგანოთა სისტემების მდგრადობას დესინქრონოზის მიმართ განსაზღვრავს სხვადასხვა ფაქტორი: საკუთრივ პეისმეკერული უჯრედების რაოდენობა, ნეიროჰუმორული რეგულაციის ბალანსი, ინდივიდუალური ფიზიოლოგიური შესაძლებლობები და სხვა (51, 120).

დესინქრონოზით გამოწვეული სინდრომებს მიეკუთვნება: 1. ასთენონევროზული (თავის ტვინის ქერქის რითმების დარღვევა) 2. ნერვულ-დისტროფიული (ქერქქვეშა სტრუქტურების და ჰიპოთალამუსის რითმების დარღვევა), 3. ვეგეტატიური დარღვევები (ვეგეტატიური ნერვული სისტემის რითმების დარღვევა და 4. ენდოკრინული დარღვევები (73).

დესინქრონოზი მნიშვნელოვან პათოგენეზურ რგოლს ასრულებს ისეთი დაავადებების ფორმირებაში, როგორცაა ონკოლოგიური პათოლოგია, უშვილობა, ფსიქიკური აშლილობა და სხვ. სადღეისოდ არსებული ექსპერიმენტული მონაცემებით, ეჭვს არ იწვევს სეზონური რითმების რეგულაციის ენდოგენური მექანიზმების არსებობა. არსებობს

მოსაზრება, რომ ჩრდილოეთის რეგიონებში „პოლარული“ და „თეთრი“ ღამეების მონაცვლეობა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ადამიანის ჯანმრთელობაზე, ხელს უწყობს სომატური დაავადებების განვითარებას, რეპროდუქციული სისტემის დარღვევებს, ონკოპათოლოგიების და ფსიქიკური აშლილობების ჩამოყალიბებას. ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები, რომ უკიდურესი ჩრდილოეთის მაცხოვრებლებს, განსხვავებული ფოტოპერიოდის პირობებში შეცვლილი აქვს მელატონინის პროდუქცია. სინათლის ზემოქმედება ღამის მანძილზე იწვევს დესინქრონოზის ჩამოყალიბებას, რასაც თან ახლავს მელატონინის ღამის პიკური სეკრეციის შემცირება (125, 160).

დესინქრონოზის განვითარებას მნიშვნელოვნად ხელს უწყობს განათების რეჟიმის ცვლილება. პირებში, რომელთა სამუშაო გრაფიკი დაკავშირებულია ცირკადული რითმების დარღვევასთან, უფრო ხშირად ვითარდება გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები, სიმსუქნე და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2. რაც შეეხება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის დროს არსებულ დესინქრონოზს, იგი ერთის მხრივ გამოწვეულია ენდოგენური ინსულინის სინთეზის დარღვევით, ხოლო მეორეს მხრივ – ინსულინოთერაპიით განპირობებული ხელოვნური რითმის ინდუცირებით. დადასტურებულია მელატონინის ცირკადული სეკრეციის დარღვევა სიმსუქნისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს (22, 130). ამასთან ერთად გამოვლენილია MTNR1B გენის მუტაცია, რომელიც მელატონინის სპეციფიური რეცეპტორების მეშვეობით იწვევს გლუკოზის დონის მატებას შიმშილის დროს. კვლევები ცხადყოფს, რომ ქალებში, რომელთაც დაბალი აქვთ მელატონინის სეკრეცია, მაღალია სიმსუქნისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების რისკი (148).

რიგ კვლევებში ნაჩვენებია დესინქრონოზის გავლენა გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების ფორმირებაზე. კარდიოლოგიურ ავადმყოფებში ცირკადული რითმების შესწავლამ გამოავლინა, რომ ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა ცირკადული რითმების დარღვევის სტრუქტურა. სარწმუნო კორელაცია გამოვლინდა დეპრესიის, შფოთვის ხარისხსა და ცირკადული რითმების ამპლიტუდის დარღვევას შორის (12).

მრავალი მკვლევარი ადასტურებს მჭიდრო კავშირს ქრონობიოლოგიურ დარღვევებსა და ცერებროვასკულურ დაავადებებს შორის. ეპიდემიოლოგიური კვლევების მიხედვით, იშემიური ინსულტის, უეცარი სიკვდილის, მიოკარდის ინფარქტის, გულის ტრანზიტიორული იშემიის, ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის, ქვემო კიდურების

კრიტიკული იშემიის განვითარების რისკი მაღალია ადრეული დილის საათებში (81, 156). ევროპელი მკვლევარები აღნიშნავენ, რომ ინფარქტების და ინსულტების განვითარების სიხშირე მკვეთრად მატულობს ზამთრის პერიოდში. ეს კანონზომიერება შესაძლოა კავშირში იყოს დილის საათებში თრომბოციტების აგრეგაციის ზრდასთან. ამ პერიოდში ენდოთელიალური უჯრედები ამცირებენ პლაზმინოგენის ქსოვილოვანი აქტივატორის, აზოტის ოქსიდის და პროსტაციკლინის სინთეზს, მცირდება სისხლძარღვის კედლის მიოციტების ტონუსიც, რაც ხელს უწყობს თრომბის ჩამოყალიბებას. ინსულტის ყველა ფორმისთვის დამახასიათებელია ძილის ხარისხის უხეში დარღვევები (80, 94). განსაკუთრებით აღსანიშნავია ძილის აპნოე, რომლის პროცესშიც ხშირად ვითარდება სინუსური არითმია, ბრადიკარდია და ასისტოლია, რაც მკვეთრად იცვლება ტაქიკარდიით. სწორედ პარკუჭთა ფიბრილაცია შესაძლოა გახდეს დილის საათებში უეცარი სიკვდილის მიზეზი. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სინდრომის მქონე პაციენტებს ხშირად უვითარდებათ დესინქრონოზი (108, 151).

ეპიფიზის მიერ პროდუცირებულ მელატონინთან ერთად, საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის მიერ მელატონინის სინთეზისა და სეკრეციის მარეგულირებელს წარმოადგენს საკვების მიღება და მისი შემადგენლობა. კერძოდ საკვების შეზღუდვა იწვევს ენტეროქრომაფინულ უჯრედებში მელატონინის სეკრეციის მნიშვნელოვან მატებას, რაც განპირობებულია თავისუფალ რადიკალებზე მისი გამანეიტრალებელი ზემოქმედებით შიმშილის დროს. L-ტრიპტოფანის ფარმაკოლოგიური დოზებით პერორალური დატვირთვის დროს, როგორც ცხოველებში, ისე ადამიანებში ხდება მელატონინის დონის მატება სისხლში (34,106).

მელატონინის სინთეზი მკვეთრად რეგლამენტირებულია, მისი რაოდენობის მატება იწყება სიბნელის დადგომასთან ერთად და პიკს აღწევს ღამის სამ საათზე. დილის საათებში მისი სინთეზი მცირდება და მინიმუმს აღწევს დღის მანძილზე. ამ ჰორმონის ფიზიოლოგიურ ქმედებებს განაპირობებს არა მხოლოდ მისი რაოდენობა, არამედ სეკრეციის რითმული ხასიათი. ხელოვნური განათების პირობებში, რაც მეტადრე დამახასიათებელია თანამედროვე ადამიანისთვის, ეპიფიზის მუშაობის ფიზიოლოგიური რითმი ირღვევა, რაც შესაძლოა გადაჭარბებულ კვებასთან და დაბალ ფიზიკურ აქტივობასთან ერთად გვევლინებოდეს ინსულინრეზისტენტობის, სიმსუქნის, არტერიული ჰიპერტენზიის, დისლიპიდემიის და შაქრიანი დიაბეტის განვითარების დამატებით ფაქტორად (23, 172).

10 წლის წინ მელატონინი განიხილებოდა, როგორც ნაკლებმნიშვნელოვანი ნეიროჰორმონი, დღეს ითვლება, რომ იგი წარმოადგენს მნიშვნელოვან ადაპტოგენს, რომელიც მუშაობს ჰიპოთალამო–ჰიპოფიზარული სისტემის ყველა დონეზე. როგორც ძლიერ ანტიოქსიდანტს და იმუნომოდულატორს, მას აქვს უნარი ჩაერთოს ორგანიზმში მიმდინარე ნებისმიერ პათოლოგიურ პროცესში და უზრუნველყოს უჯრედების უნივერსალური დაცვა ცენტრალური ნერვული სისტემის და პერიფერიული ორგანოების დონეზე.

თავი 2.3 ქცევითი დარღვევების მნიშვნელობა სიმსუქნის ფორმირებაში

სიმსუქნის დროს ცხიმების ჭარბი აკუმულაცია, ცხიმოვანი და ნახშირწყლოვანი ცვლის ინტენსიფიკაცია, ლიპიდური ცვლის დარღვევა, განაპირობებს სხვადასხვა გართულებების და თანმხლები პათოლოგიების განვითარებას. სიმსუქნე ხელს უწყობს ფსიქოლოგიური და ეკონომიური პრობლემების წარმოშობას, ზრდის სამედიცინო დახმარების დანახარჯებს. ლიტერატურული მონაცემებით, კვების დაბალი ხარისხი, არასაკმარისი ფიზიკური აქტივობა, შედეგად განვითარებული სიმსუქნე და მასთან ასოცირებული თანმხლები დაავადებები მნიშვნელოვნად ამცირებს სიცოცხლის ხანგრძლივობას (6,57,112). ბოლო ათწლეულები მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში ფართოდ განიხილება ქცევითი დარღვევების (ძილი, კვება) მნიშვნელობა სიმსუქნის ფორმირებაში.

სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში ძილის დარღვევის ყველაზე გავრცელებულ ფორმას ინსომნია წარმოადგენს (22.1%). პოპულაციური კვლევებით ნაჩვენებია კორელაცია ინსომნიასა და სიმსუქნეს შორის, რაც ამ ორი სინდრომის კომორბიდულ ხასიათზე მეტყველებს. მრავალრიცხოვან კვლევაში ნაჩვენებია ურთიერთკავშირი ძილის ხანგრძლივობის დარღვევასა და სიმსუქნეს შორის, დადგენილია ინსომნიის და ძილის ობსტრუქციული აპნოეს გავლენა მეტაბოლური სინდრომის და გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის ფორმირების რისკზე (57). ლონგიტუდინალურ კვლევათა შედეგებით სიმსუქნით დაავადებულ პოპულაციაში ინსომნიის გავრცელების მაჩვენებელი შეადგენს 3,9–22,1%-ს (44). ავტორთა აზრით მიზანშეწონილია ძილის დარღვევის ჩართვა მეტაბოლური სინდრომის შემადგენელ კომპონენტებში. აღნიშნული განსაკუთრებით ეხება ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სინდრომს, რომელიც სიმსუქნესთან ასოცირებულ ერთ-ერთ სერიოზულ გართულებას წარმოადგენს (44,128).

ამერიკის შეერთებულ შტატებში ჩატარებული კვლევების მიხედვით, ძილის ხანგრძლივობის და ხარისხის დარღვევა მჭიდროდ არის დაკავშირებული შაქრიანი დიაბეტის და სიმსუქნის განვითარებასთან. ძილის რეჟიმის ინტრაინდივიდუალურ თავისებურებებს უკავშირდება ცხიმის ჭარბი მასა და ინსულინრეზისტენტობა. ობსერვაციულ კვლევებში ნაჩვენებია უარყოფითი კავშირი ძილის ხანგრძლივობას, სიმსუქნესა და წელის გარშემოწერილობას შორის. ცირკადული რითმების ყველაზე ხშირ

დარღვევას მიეკუთვნება ცირკადული ამპლიტუდის დარღვევა, რაც განაპირობებს ძილის ხარისხის მკვეთრ გაუარესებას და დღის განმავლობაში მომატებულ დაღლილობას (67).

ძილის ხანგრძლივობის თანადათანობითი შემცირება არღვევს ორგანიზმში მიმდინარე სხვადასხვა ფიზიოლოგიური პროცესის: ძილი/ღვიძილი, შიმშილი/დანაყრება, ენერჯის შენახვა/მოხმარების სინქრონულობას. ძილის შემცირებასთან ერთად ირღვევა გლუკოზის მეტაბოლიზმი, მადის სტიმულაცია და ენერჯის ხარჯვა. ძილის პირველადი დარღვევა და რეჟიმის ინტრინდივიდუალური თავისებურებები ხელს უწყობს მეტაბოლური სინდრომის ჩამოყალიბებას, ზრდის შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის, ინსულინრეზისტენტობის და კარდიოვასკულური დაავადებების ფორმირების რისკს (69).

ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ჯანმრთელ სუბიექტებს, რომელთაც 6 ღამის განმავლობაში საშუალოდ 4 საათი ეძინათ, გლუკოზით დატვირთვის პირობებში, მნიშვნელოვნად დაუქვეითდათ ინსულინის მიმართ მგრძობელობა. ძილის დარღვევასთან ერთად შიმშილის შეგრძნების მატებას იწვევს ლეპტინის დონის დაქვეითება და ორექსიგენული ჰორმონის გრელინის დონის მომატება. დადგენილია, რომ სიმსუქნეს უკავშირდება ძილის დარღვევა, ღამის კვება და ღამის აპნოე (116). ღამის აპნოეს მკურნალობა და ძილის ხარისხის გამოსწორება საგრძობლად აუმჯობესებს გლუკოზის მეტაბოლიზმს და ენერჯის ბალანსს, თუმცა ძილის დარღვევების მოლეკულურ-პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები სიმსუქნისა და მეტაბოლური დარღვევების დროს ბოლომდე ცნობილი არ არის (74). ძილის დარღვევის ნეგატიურ ეფექტებს შორის სახელდება უარყოფითი გავლენა იმუნურ სისტემაზე, მათ შორის მონოციტების და სხვა პროაანთებითი მარკერების (ციტოკინები, ინტერლეიკინ-6, სიმსივნის მანეკროზებელი ფაქტორი - ალფა) პროდუქციის გაზრდა.

ტექნიკური პროგრესი, ურბანიზაცია, ხელოვნური განათება, მასიური კომპიუტერიზაცია, ტელევიზია და მასობრივი ინფორმაციის სხვა საშუალებები ხელს უწყობს ადამიანის ცხოვრების წესის ცვლილებებს ძილის ხანგრძლივობის შემცირების კუთხით. 1960 წლიდან 2000 წლამდე სიმსუქნით დაავადებულ ადამიანთა რიცხვი გაორმაგდა, ხოლო ძილის ხანგრძლივობა საშუალოდ 1,5–2 საათით შემცირდა (57). ლიტერატურაში ვხვდებით მონაცემებს, რომ ზრდასრული მოსახლეობის 35 % -ს ძინავს დღეღამეში 7 საათი, ხოლო მათი 1/4 უჩივის ძილთან დაკავშირებულ პრობლემებს. დღემდე არ არსებობს ძილის ხანგრძლივობის ოპტიმალური დროის განმსაზღვრელი ობიექტური

მეთოდი. 45 კვლევის მეტაანალიზის მონაცემებით ძილის არასაკმარისი ხანგრძლივობა პირდაპირ კავშირშია სიმსუქნის განვითარების რისკთან, როგორც მოზრდილებში, ისე ბავშვებში. სხვადასხვა კვლევათა მონაცემებით ძილის ხანგრძლივობის ერთი საათით შემცირება იწვევს სხეულის მასის 0,35 კგ/მ²-ით გაზრდას (90, 127). The Whitehall II Study მონაცემებით, სადაც გამოკვლეული იყო 5021 პრობანდი (35-55 წლის), ნანახი იქნა მჭიდრო კორელაციური კავშირი ძილის ხანგრძლივობის შემცირებასა (<5 საათი) და სიმსუქნის განვითარებას შორის.

მრავალი კვლევა ადასტურებს მჭიდრო კავშირს ძილის რაოდენობის შემცირებასა და სიმსუქნის განვითარებას შორის დროის გარკვეული მონაკვეთის შემდეგ. კვლევაში სადაც მონაწილეობდა 3770 ქალი და 3477 მამაკაცი და ძილის ხანგრძლივობა არ აღემატებოდა 5-6 საათს დღელამეში, დაფიქსირდა მჭიდრო კორელაციური კავშირი ძილის ხანგრძლივობის შემცირებასა და სიმსუქნეს შორის. მამაკაცებში ეს კავშირი უფრო მეტად გამოვლინდა ვიდრე ქალებში, განსაკუთრებით კვლევის დაწყებიდან პირველი ერთი წლის მანძილზე (149).

მნიშვნელოვანი ფაქტორია მალვიძარას გამოყენება, რომელიც მოზრდილებში იწვევს სამუშაო და არასამუშაო დღეების რეჟიმის მკვეთრ განსხვავებას (საშუალოდ 1 საათით) და ძილის ხანგრძლივობის შემოკლებას. 250 000 პირის ძილის თვითშეფასების ანალიზის შედეგების მიხედვით ძილის ხანგრძლივობა წელიწადში საშუალოდ 3,7 წუთით მცირდება, რაც ზრდის ქრონიკული დაავადებების განვითარების რისკს. მალვიძარას ფენომენი მეტად არის გავრცელებული ევროპის მოსახლეობაში (87%) და ხშირად ასოცირდება სიმსუქნესთან და ქცევით დარღვევებთან (ალკოჰოლის და თამბაქოს ჭარბი მოხმარება). ძილის ხანგრძლივობის შემცირებას U - ს მაგვარი კავშირი აქვს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 - ის გავრცელებასთან. ანალოგიური ცვლილებები გამოვლინდა მეტაბოლური დარღვევების მხრივ. დადგენილია ღამის აპნოეს და ძილის დარღვევის კავშირი მეტაბოლურ დარღვევებთან (182).

უარყოფითი კავშირი ძილის ხანგრძლივობასა და სიმსუქნეს შორის ნაჩვენებია სხვადასხვა სახის ობსერვაციულ კვლევებში. ბოლო პერიოდში ჩატარებული კვლევების შედეგების მეტაანალიზი ცხადყოფს ნეგატიურ კავშირს ძილის ხანგრძლივობასა და წელის გარშემოწერილობას შორის. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს ცხიმოვანი მასის გადანაწილება

ცენტრალური ანუ აბდომინალური ტიპით, რაც პირდაპირ კავშირშია მეტაბოლურ ჯანმრთელობასთან (36).

ლიტერატურაში ფართოდ გვხვდება მონაცემები გულსისხლძარღვთა დაავადებების (მიოკარდიუმის ინფარქტი, უეცარი კარდიული სიკვდილი, ფილტვის არტერიის ემბოლია, აორტის ანევრიზმა) ცირკადულ ხასიათზე. როგორც ცნობილია ამ დაავადებების გამოვლინება პიკს აღწევს დილის საათებში. არსებობს მონაცემები, რომ ღამის ცვლაში მუშაობა 3 -ჯერ ზრდის გულსისხლძარღვთა დაავადებების რისკს 45-55 წლის მამაკაცებსა და ქალებში. უეცარი კარდიული სიკვდილის რისკი 45 % -ით მაღალია იმ პირებში ვისაც ღამეში ძინავს 5 საათი ან ნაკლები (57).

ინდოეთში ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ 50 პაციენტს, რომელთაც გადატანილი ჰქონდათ იშემიური ან ჰემორაგიული ინსულტი, 5 დღეღამის განმავლობაში არ აღენიშნებოდათ ღამით არტერიული წნევის ფიზიოლოგიური ცირკადული მატება. ამავე დროს დაფიქსირდა კანონზომიერება, რომ თავის ტვინის დაზიანების კერის მატებასთან ერთად ქვეითდებოდა ღამის არტერიული წნევა. ინსომნია და ძილის აპნოეს სინდრომი ხშირად აღენიშნება ცერებროვასკულური პათოლოგიის მქონე პაციენტებს, რაც შესაძლოა ცირკადული რეგულაციის დარღვევის შედეგი იყოს. მსგავსი ციკლორობა შეინიშნება სხვადასხვა ფსიქიკური დაავადებების დროს (ციკლოთიმია, მანიაკალურ-დეპრესიული ფსიქოზი, პრედმენსტრუალური სინდრომი და სხვ) (36).

ამრიგად მრავალი კვლევა ადასტურებს ძილის დარღვევების შესწავლის აუცილებლობას სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში. ცხოვრების თანამედროვე რითმი სულ უფრო არღვევს ფიზიოლოგიურ ბიორითმებს, რასაც ორგანიზმი მიყავს დეზინქრონოზამდე, რაც თავის მხრივ პოტენციური ბაზაა გულსისხლძარღვთა თუ სხვა ქრონიკული დაავადების განვითარებისთვის.

ამჟამად მიმდინარეობს ძილის დარღვევასა და სიმსუქნეს შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის ინტენსიური შესწავლა. სულ უფრო მეტი მონაცემი დაგროვდა იმის შესახებ, რომ ძილის დარღვევა იწვევს ცხიმოვანი ცვლის დარღვევას. სხვადასხვა ავტორები აღნიშნავენ ისეთი პროცესების ურთიერთკავშირს, როგორცაა ენდოკრინული და ნერვულ-ფსიქიკური დარღვევები, მოტივაციური ქცევა და ძილის დარღვევა, რაც ვლინდება ღამის კვების სინდრომით და სეზონური აფექტური აშლილობით (24). ემოციური კვებითი ქცევა ვლინდება გადაჭარბებული კვებით და დღეღამური კვების რეჟიმის არევიით, ხოლო ღამის

კვების სინდრომი ხასიათდება კლინიკური სიმპტომების ტრიადით: დილის ანორექსია, ღამის ბუღემია და ჰიპერსომნია, რასაც თან ახლავს დღის მანძილზე ძილის გაზრდილი მოთხოვნილება, ღამის ძილის ხანგრძლივობის მატება, ღამის ძილის შემდგომი გამაჯანსაღებელი ეფექტის არარსებობა და ფიზიკური აქტივობის დაქვეითება (26).

ძილის და კვებითი ქცევის დარღვევა ხშირად ვლინდება სეზონური აფექტური აშლილობის სახით, რომლის მთავარ კლინიკურ გამოვლინებას დეპრესია წარმოადგენს. დეპრესიას წლის ბნელ პერიოდში, თან ახლავს ბულიმია და ჰიპერსომნია, ხოლო წლის ნათელ პერიოდებში – მხოლოდ სიმსუქნე (26).

კვებითი ქცევის დარღვევა, ძილის დარღვევასთან ერთად განიხილება როგორც სიმსუქნის ფორმირების მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორი, რომელიც იმსახურებს ყურადღებას. კვებითი ქცევა წარმოადგენს ჰეტეროგენურ მდგომარეობათა ჯგუფს, რომელთა ნაწილი (30%) მიეკუთვნება ფსიქიკურ დარღვევებს (დეპრესია, შფოთვა, ობსესიურ-კომპულსიური დარღვევები). უმრავლეს შემთხვევაში გადამწყვეტია დიეტის ფაქტორი, როგორც კულტურალურად სტანდარტულ ფიზიკურ ფორმებთან შესაბამისობის მცდელობა. არსებობს ქცევითი დარღვევის ფორმირების რამოდენიმე თეორიული მოსაზრება: სოციო-კულტურული, კოგნიტიურ-ქცევითი, ფსიქოდინამიური, ბიოქიმიური და სხვა. ნერვული ანორექსიის და ბულიმიის განვითარებაში მნიშვნელოვან ეტიოლოგიურ ფაქტორებად განიხილება ოჯახური პრობლემები, სიმსუქნისკენ მემკვიდრული მიდრეკილება, დიეტური ფაქტორები და სხვა (43).

მეცნიერები დღეისათვის დამაჯერებლად ვერ ხსნიან კვების ქცევითი დარღვევების გამომწვევ პირველად მიზეზებს და მექანიზმებს. არსებობს გარკვეული მოსაზრებები, რომ ამგვარი დარღვევები აღზრდის, თავის ტვინში მიმდინარე ცვლილებების, გენეტიკური წინასწარგანწყობის ან სტრესის ზემოქმედების შედეგია. გარეგან ფაქტორებზე დამოკიდებული კვებითი დარღვევები, გამოწვეულია გარემო არეალში არსებული საკვები პროდუქტების არასრულფასოვნებით, უვარგისობით (58). შინაგან ფაქტორებზე დამოკიდებულება შესაძლებელია განვიხილოთ საჭმლის მომნელებელი ფერმენტების თანდაყოლილი, ან სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეული შეძენილი დეფიციტით; სოციალურ ფაქტორებზეა დამყარებული ზოგადი (ცუდი სოციალ-ეკონომიური სიტუაცია: სიღარიბე, სიღატაკე, მასიური შიმშილობა და ა.შ.) და კონკრეტული, ინდივიდუალური

დამოკიდებულება, რაც ემყარება პიროვნების ქცევების, ჩვევებისა და ცხოვრების წესის ფსიქოგენურ გაუკუღმართებას (45)

ადეკვატური კვებითი ქცევის ქვეშ იგულისხმება ქცევა, როდესაც საკვები - შემადგენლობით, რაოდენობით, კალორაჟით შეესაბამება ორგანიზმის მოთხოვნებს და დამოკიდებულია ფერმენტული სისტემის მდგომარეობაზე, ბიორიტმებზე, კვებითი მოტივაციის თავისებურებებზე და ფიზიკური აქტივობის ხარისხზე. ამ მექანიზმების ერთობლიობა მოიცავს კვების რეჟიმს, ტემპს და სუბიექტურ განწყობას კვების პროცესის მიმართ.

კვლევებით დადგენილია, რომ სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ნერვული ბულიმია აღენიშნება 13,2%-ს, ანომალური კვებითი ქცევა, კალორიული საკვების ჭარბი მიღებით - 29.5%-ს, ფსიქოგენური ჭარბი კვება -33.4%-ს, ხოლო დეპრესიული სიმპტომატიკა 23.9%-ს. ზოგადად სიმსუქნის მქონე პაციენტებში კვებითი ქცევის დარღვევა ვლინდება შემთხვევათა 60%-ში, სხვა შემთხვევებში კვების დარღვევა მიმდინარეობს ფარულად. კომორბიდული ნერვულ-ფსიქიკური დარღვევები უფიქსირდება სიმსუქნის მქონე პაციენტების 35-50%-ს, უფრო ხშირად დეპრესიული, შფოთვითი, და იპოქონდრული სინდრომების სახით (52).

ხშირად კვებითი დარღვევები ასოცირდება ძილის დარღვევებთან, რისი თვალსაჩინო მაგალითია ღამის ჰიპერფაგია. ძილ-ღვიძილის ციკლი მოქმედებს ნივთიერებათა ცვლაზე, კვებით ქცევასა და ფიზიკურ აქტივობაზე (58). ჰორმონთა უმრავლესობა, რომლებიც არეგულირებს მადას, ხასიათდება სეკრეციის ცირკადული რითმით. მათ შორის აღსანიშნავია ლეპტინი და გრელინი, რომლებიც ურთიერთსაწინააღმდეგოდ მოქმედებენ ჰიპოთალამუსში განთავსებულ შიმშილისა და დანაყრების ცენტრებზე. ლეპტინი, რომელიც გამომუშავდება თეთრ ცხიმოვან ქსოვილში, ძირითადად მოქმედებს ცენტრალური მექანიზმებით და არეგულირებს ცხიმის მარაგს ორგანიზმში. ლეპტინის რაოდენობა იმატებს საკვების მიღების შემდეგ და ღამის საათებში, რაც განაპირობებს მადის დაქვეითებას. გრელინი ძირითადად პროდუცირდება კუჭის ფუნდუსის P/D1 უჯრედებში, ასტიმულირებს მადას და აქტიურდება შიმშილის დროს. საერთო გრელინის რაოდენობა იმატებს ძილის დროს. დღეღამური რითმის იძულებითი ცვლილებების პერიოდში მკვლევარები აკვირდებოდნენ ლეპტინის დონის შემცირებას, პოსტპრანდიალურ ჰიპერგლიკემიას, ინსულინის დონის მატებას, ასევე საშუალო არტერიული წნევის ციფრების მატებას და კორტიზოლის სეკრეციის დარღვევას. სხვადასხვა კვლევები

ადასტურებს შაქრიანი დიაბეტის, სიმსუქნის და გულსისხლძარღვთა დაავადებების მაღალ რისკს პირებში, რომლებიც მუშაობენ ღამის ცვლაში (65).

თანამედროვე ეტაპზე არაჯანსაღი კვება და დაბალი ფიზიკური აქტივობა განიხილება, როგორც ძირითადი რისკ-ფაქტორები ისეთი მნიშვნელოვანი დაავადებების ფორმირებაში, როგორც კარდიო-ვასკულური დაავადებები, სიმსივნე და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2. 2004 წელს ჯანდაცვის მსოფლიო ასამბლეამ აღიარა, რომ კვების გაუმჯობესებით და ფიზიკური აქტივობის გაზრდით შესაძლებელია მსოფლიოში ავადობისა და სიკვდილობის შემცირება და მოიწონა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის გლობალური სტრატეგია კვებისა და ფიზიკური აქტივობის შესახებ (26, 68).

თანამედროვე, მტკიცებულებებზე დაფუძნებული რეკომენდაციების მიხედვით ჯანსაღი კვება მოიცავს: ენერჯის ბალანსისა და ოპტიმალური წონის მიღწევას; მიღებული ცხიმების კალორაჟის შემცირებას; ნაჯერი ცხიმების შეცვლას უჯერი ცხიმებით და ტრანსცხიმოვანი მჟავების ელიმინაციას; ხილის, ბოსტნეულის, მარცვლოვანი კულტურების, პარკოსნებისა და თხილის მოხმარების გაზრდას; შაქრისა და მარილის მოხმარების შეზღუდვას.

გლობალური სტრატეგიის მიზანია შეამციროს არაჯანსაღ კვებასა და დაბალ ფიზიკურ აქტივობასთან დაკავშირებული ავადობა და სიკვდილობა. ვენის დეკლარაციის ხელმომწერმა ქვეყნებმა აღიარეს, რომ ჯანსაღი, ბალანსირებული კვება მნიშვნელოვნად ხელს შეუწყობს არაგადამდები დაავადებებით გამოწვეული ნაადრევი სიკვდილობის 25%-ით შემცირებას 2020 წლისთვის.

თავი 2.4 მელატონინი და მეტაბოლური დარღვევები

სიმსუქნის მზარდ გავრცელებასთან ერთად აქტუალური ხდება მასთან ასოცირებული მეტაბოლური დარღვევების პრობლემა. თანამედროვე ეტაპზე მიმდინარეობს მრავალრიცხოვანი კვლევები, სადაც გრძელდება ინსულინრეზისტენტობის ფორმირების ახალი რისკ-ფაქტორების ძიება, რაც შემდგომი მეტაბოლური დარღვევებისა და გულსისხლძარღვთა დაავადებების კარდინალური პათოგენეზური მიზეზი ხდება (39, 150, 170). ცხიმოვანი ქსოვილი აღარ ითვლება ჭარბი კალორიების ინერტულ დეპოდ, იგი სხეულის ენდოკრინულ ორგანოდაა აღიარებული. ცხიმოვანი უჯრედები გამოყოფს ციტოკინის მსგავსი პროტეინების რიგს, რომელთა კრებითი სახელია ადიპოკინები და რომლებიც იწვევენ მრავალფეროვან პროცესებს, მათ შორის ანთებას და ხელს უწყობენ ღვიძლის, კუნთისა და თვით ადიპოციტის დაქვეითებულ რეაქტიულობას ინსულინის მიმართ (69, 129).

მეტაბოლური სინდრომი ხშირად სხვადასხვა დაავადებებთან არის დაკავშირებული. ასეთი კავშირების მიზეზ-შედეგობრივი განხილვა შესაძლებელია სამი ძირითადი მიმართულებით: დაავადებები, რომელიც შესაძლოა მეტაბოლური სინდრომის ჩამოყალიბების მიზეზი გახდეს (სიმსუქნე, საკვერცხეების პოლიკისტოზური სინდრომი); მეტაბოლური სინდრომის გართულებები (ათეროსკლეროზული გენეზის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, შაქრიანი დიაბეტი) და მეტაბოლურ სინდრომთან ასოცირებული დაავადებები (ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დიოსტროფია, შარდმჟავა დიათეზი და სხვა) (109,110,112).

ბოლო წლებში ფართოდ განიხილება მეტაბოლური სინდრომის და სიმსუქნის დროს ენერგეტიკული ბალანსის მარეგულირებელი ჰორმონების, მათ შორის მელატონინის სეკრეციის თავისებურებები (21, 152). მისი მემბრანული რეცეპტორები ნანახია ცხიმოვან ქსოვილში, არტერიებში, ხოლო ბირთვული რეცეპტორები პრაქტიკულად ყველა ორგანოს უჯრედებში. მელატონინი არეგულირებს ნახშირწყლოვანი და ცხიმოვანი ცვლის აქტივობას და გულსისხლძარღვთა სისტემის ნორმალურ მუშაობას, აქვს უნარი აკონტროლოს ორგანიზმის ის ფუნქციები, რომელთა დაზიანება იწვევს მეტაბოლურ დარღვევებს და კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარებას. მელატონინი ერთადერთი ჰორმონია, რომელიც შინაგანი ფიზიოლოგიური პროცესების სინქრონიზაციას უწყობს ხელს (12,155).

სადღეისოდ დამტკიცებულია მელატონინის მძლავრი ანტიოქსიდანტური თვისებები. გულის რითმის ნორმალიზების, თრომბოციტების აგრეგაციის, ლიპიდების ჟანგვითი პროცესების და ათეროსკლეროზის განვითარების რისკის შემცირების უნარი (75,76). მელატონინი არეგულირებს თავის ტვინის სისხლძარღვების ტონუსს, რითიც მცირდება იშემიური ინსულტის რისკი. ამცირებს რა ნორადრენალინის, ვაზოპრესინის და რენინის პროდუქციას, მონაწილეობს არტერიული წნევის ჰორმონულ რეგულაციაში (84,158). ეს არის იმუნომოდულატორი, რომელსაც აქვს უნარი ჩაერთოს ორგანიზმში მიმდინარე ნებისმიერ პათოლოგიურ პროცესში და უზრუნველყოს უჯრედების უნივერსალური დაცვა ცენტრალური ნერვული სისტემისა და პერიფერიული ორგანოების დონეზე (3, 96).

დღესდღეობით ცნობილია, რომ მელატონინი თავის მოქმედებას ახორციელებს უპირატესად ჰუმორალური გზით. თუმცა ცნობილია მელატონინის მოქმედების სხვა გზებიც : ნეიროჰუმორალური, პარაკრინული და აუტოკრინული. კუჭნაწლავის ტრაქტში სინთეზირებულ მელატონინს ძირითადად ახასიათებს პარაკრინული მოქმედება, ხოლო ეპიფიზარულს–ჰუმორალური და ნეიროკრინული (97).

მელატონინის ბიორითმოლოგიური ფუნქციების შესწავლამ ცხადყო, რომ იგი არამხოლოდ ენდოგენური რითმის მესენჯერია, რომელიც გენერირდება ჰიპოთალამუსის სუპრაქიაზმალურ ბირთვებში, არამედ ენდოგენური რითმების გარემოსთან შეგუების კორექტორიც. მელატონინის პროდუქციის ნებისმიერმა ცვალებადობამ, შესაძლოა გამოიწვიოს, როგორც შინაგანი, ასევე გარეგანი ბიოლოგიური რითმების ურთიერთშეთანხმების დარღვევა – დესინქრონოზი, რომელიც იწვევს სხვადასხვა პათოლოგიურ მდგომარეობას და შინაგანი ორგანოების მრავალ დაავადებას (16, 36).

მელატონინის მიერ შინაგანი ორგანოების ცენტრალური რეგულაცია ხორციელდება სუპრაქიაზმალური ბირთვების საშუალებით. ვირთავებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტულმა კვლევებმა ცხადყო, რომ სუპრაქიაზმალური ბირთვების დაზიანება იწვევდა ცირკადული რითმების დარღვევას, არტერიულ ჰიპერტენზიას და კუჭნაწლავის მოტორულ აქტივობას, რაც ნორმალიზდებოდა ეგზოგენური მელატონინის შეყვანის შედეგად (115, 117, 136).

ბელგიაში ჩატარებული 6 წლიანი პროსპექტული კვლევის მეტაანალიზის საფუძველზე, ავტორების მიერ დადგენილია, რომ იმ პირებში, ვინც მუშაობს ღამის ცვლაში, მკვეთრად უარესდება ლიპიდური პროფილი, მცირდება მაღალის სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების

დონე და იზრდება ტრიგლიცერიდების შემცველობა, იმატებს არტერიული წნევა და სხეულის წონა, განსხვავებით იმ პირებისგან რომელთა სამუშაო გრაფიკი მოიცავს მხოლოდ დღის რეჟიმს. ამერიკელი მეცნიერების მიერ დაფიქსირებულ იქნა ურთიერთკავშირი განათებულ ტელევიზორის ეკრანთან გატარებულ დროსა და აბდომინალური გაცხიმოვნების, არტერიული ჰიპერტენზიის და დისლიპიდემიის განვითარებას შორის (113, 122, 123).

სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით გამოვლენილია შარდში მელატონინის ექსკრეციის რიგი თავისებურებები. მამაკაცებში ჩატარებული კვლევის შედეგებმა ცხადყო, რომ მეტაბოლური სინდრომის დროს მელატონინის სუმატოლური დღეღამური სეკრეცია არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებისგან, თუმცა იმის ხარჯზე, რომ მელატონინის მეტაბოლიტის ექსკრეცია შარდში დაქვეითებული იყო ღამის საათებში, დღის 4 საათისთვის არ ფიქსირდებოდა მელატონინის სეკრეციის პიკი, ხოლო დღის განმავლობაში აღინიშნებოდა მელატონინის რაოდენობის ზრდა (126).

მჭიდრო კორელაციური კავშირი ნაჩვენებია იქნა მელატონინის სეკრეციის თავისებურებებსა და მეტაბოლური სინდრომის შემადგენელ კომპონენტებს შორის. ავტორების ვარაუდით, მელატონინის რითმული სეკრეციის დარღვევა აქვეითებს კავშირს ღვიძლში და ცხიმოვან ქსოვილში არსებულ სპეციფიურ რეცეპტორებთან (M1, M2). ამ ორგანოებში მელატონინის ძირითად ფუნქციას ინსულინის მიმართ რეცეპტორების მგრძობელობის მომატება წარმოადგენს. მელატონინის რეცეპტორების გააქტიურება ხელს უწყობს ინსულინის რეცეპტორების ფოსფორილირებას და კოაქტივაციას, რაც ზრდის მათ მგრძობელობას ინსულინის მიმართ (69, 101, 105).

მელატონინის და მისი რეცეპტორების ურთიერთქმედების დარღვევა იწვევს ინსულირეზისტენტობის, სიმსუქნის, არტერიული ჰიპერტენზიის, დისლიპიდემიის და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარებას. იმავე ავტორთა აზრით ვლინდება ტენდენცია მეტაბოლური სინდრომის შემადგენელი კომპონენტების განვითარებასა და მელატონინის სეკრეციის რითმული და პულსური ხასიათის დარღვევებს შორის (3, 23,). აღნიშნული დასტურდება არა მარტო მეტაბოლური დარღვევების ცალკეული კომპონენტების განვითარების მაღალი რისკით, არამედ ფორმირებული მეტაბოლური სინდრომის განვითარების მაღალი რისკით მელატონინის მეტაბოლიტების ექსკრეციის დარღვევის მქონე პაციენტებში (98).

დადასტურებით შეიძლება ითქვას, რომ მელატონინის რითმული გამომუშავება არეგულირებს ინსულინის რითმულ სეკრეციას ბეტა უჯრედების დონეზე. დაკვირვებამ ცხადყო, რომ ცირკადული რითმები გენერირდება ბეტა უჯრედებში და ინსულინის სეკრეცია ატარებს ცირკადულ ხასიათს. სწორედ სეკრეციის ცირკადულობის დარღვევა იწვევს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ჩამოყალიბებას (107).

ნაჩვენებია აგრეთვე, რომ მელატონინი აქვეითებს ოქსიდაციურ სტრესს და აუმჯობესებს გაცხიმოვნებული ღვიძლის ჰისტოლოგიურ სურათს, აუმჯობესებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების და ტრიგლიცერიდების დონეს და ამცირებს ანომალურ ჰიპერგლიკემიას, რომელიც ფიქსირდება ვირთაგვებში 10 % გლუკოზით დატვირთვის შემდეგ (16, 63, 138).

მელატონინის მოქმედება ინსულინის, გლუკაგონის და სომატოსტატინის სეკრეციაზე, განპირობებულია სპეციფიური, მაღალმგრძნობიარე, G-პროტეინთან შეკავშირებული რეცეპტორებით, რომლებიც მონაწილეობენ ინსულინის სეკრეციის მოდულაციაში. MT2 რეცეპტორები აინჰიბირებენ ადენილატციკლაზას მიერ წარმოქმნილ ციკლურ ფერმენტებს პანკრეასის ბეტა უჯრედებში (83). ამ გზით მელატონინი იწვევს ინსულინის სეკრეციის დათრგუნვას, მაშინ როდესაც პერტუსის ტოქსინით G- პროტეინის დათრგუნვა და ინოზიტოლტრიფოსფატული გზის გააქტივება იწვევს მელატონინის მიერ ინსულინის სეკრეციის გაძლიერებას. რეცეპტორული სიგნალის დესინქრონიზი იწვევს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 ის ჩამოყალიბებას. აღნიშნული ჰიპოთეზა დადასტურდა სხვადასხვა გენომური დაავადებების კვლევის შედეგების საფუძველზე, სადაც ნაჩვენები იქნა MT2 რეცეპტორების ფუნქციური გადახრები მეტაბოლური დარღვევების დროს (101, 139).

ზოგიერთი ავტორი გამოთქვამს ჰიპოთეზას, რომ ინსულინ-მელატონინის რაოდენობრივი ცვლილებები დამოკიდებულია კატექოლამინების რაოდენობაზე. კვლევებით დასტურდება, რომ კატექოლამინები აქვეითებენ ინსულინის დონეს და ასტიმულირებენ მელატონინის სინთეზს. ეს მოსაზრება ემყარება დაკვირვებას, რომ კატექოლამინების რაოდენობა იმატებს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1 -ის დროს და მცირდება ტიპი 2-ის შემთხვევაში (146, 147).

სხვადასხვა ავტორთა მიერ ჩატარებული კვლევები ადასტურებს, რომ ენდოთელიუმით ამოფენილ სისხლძარღვთა დილატაცია ხორციელდება მელატონინის სპეციფიურ რეცეპტორთან ურთიერთქმედების შედეგად, ვაზოაქტიური ნივთიერებების

(პროსტაციკლინი, აზოტის ოქსიდი) გავლენით, კალციუმის არხების დაბლოკვის, ნორადრენალინის და თრომბოციტების აგრეგაციის, და სეროტონინის გამოთავისუფლების დათრგუნვის გზით (104).

ბოლო ათწლეულში ჩატარებულ ექსპერიმენტულ კვლევებში გამოვლინდა მელატონინის გავლენა კუჭ-ნაწლავის ფუნქციურ აქტივობაზე – პინეალექტომია იწვევს მსხვილი და წვრილი ნაწლავის მოტორული აქტივობის რითმულობის გაქრობას, ნაჩვენებია მელატონინის მარეგულირებელი მოქმედება კუჭისა და ნაწლავების პერისტალტიკაზე, რაც ხორციელდება გლუვი მუსკულატურის სტიმულაციის ან ინჰიბირების გზით (106). დამტკიცებულია აგრეთვე მელატონინის მჭიდრო კავშირი ნერვული და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მოქმედებასთან. ავტორთა აზრით მელატონინი ახდენს პოსტინაფსური სიგნალის ინჰიბირებას, მოქმედებს სისხლძარღვთაა გლუვი მუსკულატურაზე, კუნთის შეკუმშვაზე, რაც ხორციელდება სხვადასხვა მექანიზმებით და მოიცავს არა მხოლოდ საკუთარ რეცეპტორებთან კავშირს, არამედ სეროტონინმაინჰიბირებელ რეცეპტორებთან კავშირსაც. ლიტერატურაში ფართოდ არის გავრცელებული მოსაზრება მელატონინის და სეროტონინის ურთიერთრეგულაციის და ურთიერთკავშირის შესახებ (147, 160).

მელატონინის სეკრეციის ცვლილებები გამოვლინდა დეპრესიის, ნეიროდეგენერაციული დაავადებების, წყლულოვანი დაავადების, რევმატოიდული ართრიტის, ღვიძლის ციროზისა და ონკოლოგიური პათოლოგიის მქონე პაციენტებში(8,14). ასაკთან ერთად, მელატონინის დონე კლებულობს, რაც ნეგატიურად აისახება მრავალი ორგანოსა და სისტემის ფუნქციებზე (4, 16, 50, 60).

ექსპერიმენტული კვლევების შედეგებით, ახალდაბადებულ ვირთხებში მელატონინი ანეიტრალეზდა პროტეინების თავისუფალრადიკალურ დაზიანებას და ლიპიდების პეროქსიდული ჟანგვის პროცესებს. მელატონინის ეს უნარი მნიშვნელოვანია გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების პათოგენეზის თვალსაზრისით, რომელთა განვითარებაში მნიშვნელოვანი წვლილი სწორედ ოქსიდაციურ სტრესს მიეკუთვნება. დადგენილია, რომ მელატონინის აქტივობა ორჯერ აღემატება E ვიტამინის აქტივობას (59, 102).

მელატონინი წარმოადგენს ენდოგენური ბიოლოგიური რითმების უნივერსალურ სინქრონიზატორს, ადაპტოგენს და ერთერთ ყველაზე ძლიერ ენდოგენურ ანტიოქსიდანტს.

გამოხატული ანტიოქსიდანტური აქტივობა გამოვლინდა In vitro კვლევებში. მელატონინის ანტიოქსიდანტური მოქმედების შედეგად ჩქარდება რედუცირებული გლუტათიონის გარდაქმნა მის ოქსიდირებულ ფორმაში. ამრიგად მელატონინს აქვს უნარი შეცვალოს ორგანიზმის ნებისმიერ უჯრედში მიმდინარე ლიპიდების პეროქსიდული ჟანგვითი პროცესის მიმდინარეობა (16). მელატონინთან ერთად გამოხატული ანტიოქსიდანტური აქტივობა გამოვლინდა მის მეტაბოლიტს 6-სულფატოქსიმელატონინს(6-სომტ) .

6 სულფატოქსიმელატონინის ექსკრეციის გაძლიერება დამოკიდებულია მეტაბოლური სინდრომის შემადგენელი კომპონენტების სიმძიმის ხარისხსა და გამოვლინების ხანგრძლივობაზე. ლიტერატურაში მრავლად გვხვდება მონაცემები მეტაბოლური სინდრომის დროს 6 სულფატოქსიმელატონინის ჰიპერსეკრეციის შესახებ სხვადასხვა ასაკობრივ კატეგორიაში. მნიშვნელოვანი კორელაცია იქნა ნაჩი მელატონინის მეტაბოლიტის ღამის ჰიპერსეკრეციასა და მეტაბოლური სინდრომის მიმდინარეობის შემადგენელი კომპონენტების (არტერიული ჰიპერტენზია, ლიპიდური და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა, აბდომინალური გაცხიმოვნება) გამოვლინების სიმძიმეს შორის (10,25).

მელატონინის მეტაბოლიტის ექსკრეციის მაღალი მაჩვენებლები დაფიქსირდა კლიმაქსური ასაკის ქალებში, თანდართული არტერიული ჰიპერტენზიის, ჰიპერტრიგლიცერიდემიის და გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის ფონზე (178). ავტორთა მონაცემებით, სხვადასხვა ასაკობრივ კატეგორიაში, მელატონინის ჰიპერსეკრეცია კორელირებს გულსისხლძარღვთა დაავადებების ისეთ რისკ-ფაქტორებთან როგორცაა მამრობითი სქესი, ჰიპოდინამია, თამბაქოს მოხმარება, სტრესი, ქალბატონებში – ნაადრევი და გახანგრძლივებული კლიმაქსი (21, 33, 42).

მელატონინის ჰიპერსეკრეცია განსაკუთრებით დაფიქსირდა მრავალკომპონენტური მეტაბოლური სინდრომის მქონე ხანდაზმულ პაციენტებში. ამ შემთხვევებში სიმპატიკოადრენალური აქტივობა მნიშვნელოვნად კორელირებდა მელატონინის მეტაბოლიტის ჰიპერსეკრეციასთან, განსაკუთრებით გულის რემოდელირების არაკეთილსაიმედო ფორმების დროს (გულის კონცენტრული ჰიპერტროფია, კონცენტრული რემოდელირება). მელატონინის მაღალი მაჩვენებლები გამოვლინდა ხანგრძლივად და მძიმედ მიმდინარე გულის იშემიური დაავადების მქონე ხანდაზმულ პაციენტებში (33).

ექსპერიმენტულ და კლინიკურ კვლევებში გამოვლინდა არტერიულ წნევაზე მელატონინის რეცეპტორ დამოკიდებული და დამოუკიდებელი მოქმედება.

რეცეპტორდამოკიდებული ეფექტები ხორციელდება სპეციფიური G-ცილასთან შეკავშირებული რეცეპტორების (MT1 და MT2) საშუალებით, ხოლო პლეიტროპული ეფექტი ხორციელდება ჟანგბადის აქტიური ფორმების პროდუქციის და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ჭარბი ექსპრესიის გზით (137,167). სისხლძარღვოვან სისტემაზე მოქმედებასთან ერთად მელატონინს აქვს უნარი ანტიჰიპერტენზიული მოქმედება განახორციელოს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე უშუალო ზემოქმედების გზით. სიმპატიკური და პარასიმპატიკური ნერვული აქტივობის დისბალანსი აქტიურ როლს თამაშობს არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარებაში და მნიშვნელოვან თერაპიულ სამიზნეს წარმოადგენს(120, 140, 162).

მელატონინის ფიზიოლოგია მჭიდრო კავშირშია სიმპატიკურ ნერვულ სისტემასთან. მელატონინის გამოყოფა კონტროლდება სიმპატიკური აფერენტული ნეირონებით, რომელთა აქტივობა დამოკიდებულია სინათლის სხივზე. მეორეს მხრივ, პინეალექტომირებული ექსპერიმენტული ცხოველების სისხლში ნანახი იქნა კატექოლამინების მაღალი შემცველობა. ვირთაგვებში სპონტანური ჰიპერტენზიის დროს მელატონინის სწრაფი შეყვანა იწვევდა არტერიული წნევის დაქვეითებას, ხოლო ნორმოტენზიულ ვირთაგვებში – არტერიული წნევის, გულის შეკუმშვათა სიხშირისა და სეროტონინის დონის შემცირებას (137,177).

ცნობილია მელატონინის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედების რამოდენიმე მექანიზმი. იგი ამცირებს თავისუფალი რადიკალების დონეს, აუმჯობესებს ენდოთელიალურ დისფუნქციას, ამცირებს ანთებითი ციტოკინების დონეს და არეგულირებს დისბალანსს სიმპატიკურ და პარასიმპატიკურ ნერვულ სისტემას შორის. მელატონინის ჰიპერპროდუქცია, რაც დამახასიათებელია ზოგიერთი ტიპის ჰიპერტონიისათვის შესაძლოა ატარებდეს მარეგულირებელ და ადაპტოგენურ ხასიათს სიმპატიკური ნერვული აქტივობის ჭარბი სტიმულაციის პირობებში (54, 80, 81).

დღეღამური რითმის იძულებითი გადაადგილების დროს მკვლევარები აკვირდებოდნენ ლეპტინის დონის შემცირებას, პოსტპრანდიალურ ჰიპერგლიკემიას, ინსულინის დონის მატებას, ასევე საშუალო არტერიული წნევის ციფრების მატებას და კორტიზოლის სეკრეციის რითმულობის დარღვევას. მეტაბოლური სინდრომით დაავადებულ ექსპერიმენტულ ცხოველებზე დაკვირვებამ აჩვენა, რომ ღამის საათებში ეგზოგენური

მელატონინის გამოყენება ამცირებს დაავადებული ცხოველის სხეულის მასას, ინსულინის და ლეპტინის დონეს სისხლში (18, 107).

სხვადასხვა კვლევები ადასტურებს შაქრიანი დიაბეტის, სიმსუქნის და გულსისხლძარღვთა დაავადებების მაღალ რისკს პირებში, რომლებიც მუშაობენ ღამის ცვლაში. არსებობს მონაცემები CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) გენების ექსპრესიის ცვლილებას, შაქრიანი დიაბეტის, სიმსუქნისა და მეტაბოლური სინდრომის განვითარებას შორის, თუმცა ამ ასოციაციის პათოგენეზური მექანიზმები ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ხელოვნური განათების პირობებში ხანგრძლივი ყოფნა, არღვევს ეპიფიზის მუშაობის ფიზიოლოგიურ რიტმს და წარმოადგენს დამატებით ფაქტორს, რომელიც საკვების ჭარბ მიღებასა და დაბალ ფიზიკურ დატვირთვასთან ერთად იწვევს ინსულირეზისტენტობის, სიმსუქნის, არტერიული ჰიპერტენზიის, დისლიპიდემიის და შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას (103, 107, 146).

მელატონინის დეფიციტის დროს ირღვევა არა მხოლოდ ძილი, არამედ შინაგანი ცირკადული რიტმებიც, რაც აუარესებს დიაბეტის მიმდინარეობას. სხვადასხვა ავტორთა აზრით, ენდოგენური და ეგზოგენური მელატონინი აუმჯობესებს დიაბეტის კონტროლს. ღამის მელატონინის ანომალური პროფილი აღწერილია დიაბეტით დაავადებულებში, განსაკუთრებით დიაბეტური ნეიროპათიის დროს. გაკვეთის შემდგომი მონაცემები ცხადყოფდა კავშირს მელატონინის დაქვეითებულ სეკრეციასა და შაქრიან დიაბეტს შორის. მელატონინის დეფიციტის დროს ირღვევა არა მხოლოდ ძილის, არამედ შინაგანი ცირკადული რიტმებიც, რაც აუარესებს დიაბეტის მიმდინარეობას. არსებობს სულ უფრო მეტი მტკიცებულებები, რომ მელატონინის სეკრეციის დარღვევები განაპირობებს ინსულინის, გლუკოზის, ლიპიდური სპექტრის და ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური აქტივობის დარღვევებს (126, 132).

დადგენილია, რომ მელატონინი გლუკოზის დონის რიტმულ რეგულაციას ახორციელებს ბეტა უჯრედების დონეზე (23). კუჭქვეშა ჯირკვლის კუნძულებში არსებულ, CLOCK გენების ცირკადულ ექსპრესიაზე დაკვირვებამ ცხადყო, რომ ცირკადული რიტმები გენერირდება ბეტა უჯრედებში და ინსულინის სეკრეცია ატარებს ცირკადულ ხასიათს. სწორედ სეკრეციის ცირკადულობის დარღვევა უწყობს ხელს ნივთიერებათა ცვლის დარღვევას და ტიპი 2 დიაბეტის ჩამოყალიბებას (179). მელატონინ-ინსულინის ურთიერთქმედების შესწავლამ დიაბეტით დაავადებული ვირთაგვების ექსპერიმენტულ

მოდელებში, გამოავლინა უარყოფითი უკუკავშირი ამ ორ ჰორმონს შორის. ტიპი 2 დიაბეტით დაავადებულ ვირთხებში და ადამიანებში ნანახი იქნა მელატონინის დონის შემცირება ინსულინის დონის მკვეთრმატებასთან ერთად, ხოლო ტიპი 1 დიაბეტის მქონე ვირთხებში – მელატონინის დონის მატება ინსულინის დონის მკვეთრ შემცირებასთან ერთად. აღნიშნული მეტყველებს იმ ფაქტზე, რომ სისხლში მელატონინის შემცველობის მატება ამცირებს ინსულინის სეკრეციას. მელატონინის და მისი მასინთეზებელი ფერმენტის აქტივობა სისხლში დაბალია ტიპი 2 დიაბეტის მქონე ვირთხებში კონტროლთან შედარებით (115,160, 161).

ამრიგად, დღესდღეობით მელატონინი წარმოადგენს ერთადერთ ჰორმონს, რომელიც შინაგანი ფიზიოლოგიური პროცესების სინქრონიზაციას უწყობს ხელს. მისი მემბრანული რეცეპტორები ნანახია ცხიმოვან ქსოვილში, არტერიებში, ხოლო ბირთვული რეცეპტორები პრაქტიკულად ყველა ორგანოს უჯრედებში (141). მელატონინი არეგულირებს ნახშირწყლოვანი და ცხიმოვანი ცვლის აქტივობას და გულსისხლძარღვთა სისტემის ნორმალურ მუშაობას(142). ფიზიოლოგიური ეფექტების განსახორციელებლად მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ მელატონინის რაოდენობა, არამედ სეკრეციის რითმული ხასიათი. მელატონინის სეკრეციის ფიზიოლოგიური რითმის დარღვევა, ჭარბ კვებასა და ადინამიასთან ერთად გვევლინება, როგორც სიმსუქნის, ინსულინრეზისტენტობის, არტერიული ჰიპერტენზიის, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის და გულსისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების დამატებით რისკ-ფაქტორი.

თავი III. კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევის დიზაინი

შპს „ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტის“ ბაზაზე ერთმომენტური, ღია კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა. კლინიკაში მომართვიანობის საფუძველზე, შემთხვევითი შერჩევის გარეშე კვლევაში ჩაერთო რეპროდუქციული ასაკის ქალთა ამბულატორიული პოპულაცია, რომელთაც ჯანმოს მიერ შემუშავებული კრიტერიუმებით დაუდგინდათ სიმსუქნის დიაგნოზი (დსკ-10, E-66). სიმსუქნის ხარისხის შეფასება ხდებოდა სხეულის მასის ინდექსის (სმი) მიხედვით. სმი გამოითვლება სხეულის წონა კილოგრამებში შეფარდებული სიმაღლის კვადრატთან მეტრებში (კგ/მ²). შემთხვევის სტანდარტული განსაზღვრისა და სიმსუქნისა და ჭარბი წონის შეფასების კრიტერიუმების დადგენის მიზნით, ქვეყანაში შექმნილია ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის რეკომენდაციებზე დაფუძნებული გზამკვლევი, რომლის მიხედვით, სიმსუქნის კლასიფიკაცია დამყარებულია სხეულის მასის ინდექსზე (სმი). 18,5-ზე ნაკლები სმი მიუთითებს წონის დეფიციტზე, 18,5-24,9 - ნიშნავს ნორმალურ წონას, 25-29,9 - ჭარბ წონას, 30-34,9 - ახასიათებს პირველი ხარისხის სიმსუქნეს 35-39,9 - მეორე ხარისხის სიმსუქნეს, ხოლო 40 და მეტი - მესამე ხარისხის სიმსუქნეს. ეს მონაცემები საერთოა ორივე სქესისთვის და მოზრდილთა ყველა ასაკობრივი კატეგორიისათვის.

ძირითად ჯგუფში ჩართვის კრიტერიუმები იყო:

1. რეპროდუქციული ასაკი (16-დან 35 წლამდე);
2. სხეულის მასის ინდექსი 25 კგ/მ²-ზე მეტი;
3. პირველადი ალიმენტურ-კონსტიტუციური სიმსუქნე;
4. პაციენტის ინფორმირებული თანხმობა კვლევების ჩატარებაზე.

კლინიკური კვლევიდან გამოთიშვის კრიტერიუმები იყო:

1. მეორადი და გენეტიკურად განპირობებული სიმსუქნე;
2. თანარსებული ენდოკრინული ან მძიმე სომატური პათოლოგია;
3. კვლევაში ჩართვამდე ჩატარებული ჰორმონული თერაპია.

აღნიშნული კრიტერიუმების გათვალისწინებით, ძირითად ჯგუფში გაერთიანდა ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე 80 პაციენტი, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში ჩაერთო 55

ნორმოსთენული აღნაგობის, პირობითად ჯანმრთელი ქალი, სხეულის მასის ინდექსით 20,0–24,9 კგ/მ²-ის ფარგლებში. საკონტროლო ჯგუფში დასაშვები იყო კომპენსირებული ქრონიკული არაინფექციური დაავადებების თანარსებობა. შესადარებელი ჯგუფების ჰომოგენურობის უზრუნველყოფის მიზნით გათვალისწინებული იქნა ეთნიკური მიკუთვნება, კლიმატო-გეოგრაფიული არეალი და სხვა მახასიათებლები.

სიმსუქნის ხარისხისა და თანმხლები დაავადებების რისკის შეფასებისას გათვალისწინებული იქნა ჯანმოს რეკომენდაციები სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით (სმი).
იხ. ცხრილი 1.

ცხრილი 1

სიმსუქნის თანმხლები დაავადებების რისკი

სიმსუქნის ხარისხი	სმი (კგ/კვ.მეტრზე)	თანმხლები დაავადებების რისკი
სხეულის მასის დეფიციტი	<18,5	სხვა დაავადებების რისკი
სხეულის ნორმალური მასა	18,5-24,9	ჩვეულებრივი
სხეულის მასის მომატება	25-29,9	მომატებული
I ხარისხის სიმსუქნე	30-34,9	მაღალი
II ხარისხის სიმსუქნე	35-39,9	ძალიან მაღალი
III ხარისხის სიმსუქნე	>40	უკიდურესად მაღალი

სიმსუქნის მქონე პაციენტებს ჩაუტარდა შემდეგი გამოკვლევები:

1. **კლინიკურ-ანამნეზური კვლევა.** კვლევის პროცესში გამოყენებული სტანდარტული ანკეტა-კითხვარი მოიცავდა დემოგრაფიულ და სოციალურ-ჰიგიენურ მაჩვენებლებს, სომატური პათოლოგიით (სიმსუქნე, არტერიული ჰიპერტენზია, შაქრიანი დიაბეტი, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, კალკულოზური ქოლეცისტიტი და სხვა) მემკვიდრული დატვირთვის ხარისხს, ინფორმაციას თანმხლები ქრონიკული დაავადებების შესახებ და სხვა.დეტალურად იქნა შესწავლილი სუბიექტური ჩივილები, ობიექტური მონაცემები (სიმსუქნის ტიპი, სტიგმები, ჰირსუტიზმი, სტრიები, მუცლის მტკივნეული პალპაცია, მოძრაობის შეზღუდვა თემოს არეში და სხვა) და ანთროპომეტრული მონაცემები: წონა, სიმაღლე, წელის გარშემოწერილობა, სხეულის მასა ინდექსი, გამოთვლილი ფორმულით: $სმი = \frac{სხეულის\ წონა\ (კგ)}{სიგრძე\ (კვ.მ)}$.

2. **ნახშირწლოვანი ცვლის შესწავლა** გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის სტანდარტული ტესტით (გლიკემიის ხარისხი, ენდოგენური ინსულინი). ინსულინრეზისტენტობის გამოსავლენად გამოთვლილი იქნა „სტრუქტურული“ მათემატიკური მოდელები: F. Caro (1990) ინდექსი (ნორმა<0.33) და ჰომეოსტატიური მოდელური შეფასება (Ho-meostasis Model Assessment) HOMA ინდექსი (ნორმა<2.7). CARO ინდექსი გამოითვლებოდა, როგორც უზმოდ გლიკემიის კონცენტრაციის შეფარდება სისხლის შრატში იმუნორეაქტიული ინსულინის ბაზალურ დონესთან. ქსოვილთა ინსულინის მიმართ მგრძობელობის დაქვეითების კრიტერიუმს წარმოადგენდა CARO ინდექსის მნიშვნელობა <0.33–ზე. HOMA ინდექსი გამოითვლებოდა ფორმულით (უზმოდ გლიკემია) x (იმუნორეაქტიული ინსულინის ბაზალური დონე) /2.25. HOMA ინდექსის 2.7–ზე მეტი მაჩვენებელი ფასდებოდა, როგორც ინსულინრეზისტენტობის გამოვლინება (100).

3. **ლიპიდური სპექტრის შესწავლა.** განსაზღვრული იქნა საერთო ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (დსლპ) და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (მსლპ). მიღებულ მონაცემთა ინტერპრეტაციის დროს გამოყენებულ იქნა “Reference Ranges for adults and children”, W.Heil, V.Ehrhardt, 2008 (Roche) მიერ მოწოდებული ნორმები. განსაზღვრული იქნა ათეროგენობის ინდექსი.

4. **მელატონინის მეტაბოლიტის – მელატონინ სულფატის (6–სომტ) ექსკრეციის განსაზღვრა** წარმოებდა დილის შარდში, იმუნოფერმენტული მეთოდით ტესტ–სისტემის IBL: melatonin sulfat 6–sulfatoxymelatonin, ELISA, BUHLMANN (Hamburg) გამოყენებით (131,134). ლიტერატურული მონაცემების თანახმად (6–სომტ) რაოდენობა სრულად ასახავს მელატონინის ღამის სინთეზს. შარდის შეგროვება ხდებოდა დილის 7.00–8.00 საათის ინტერვალში. ვინაიდან მელატონინის პროდუქცია შუქზე არის დამოკიდებული, პაციენტებს უკრძალავდნენ ღამის განმავლობაში შუქის გამოყენებას. შარდში მელატონინ სულფატის რაოდენობრივი მაჩვენებლების განსაზღვრა ეფუძნება კონკურენტული იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდს და წარმოებდა სტანდარტული მრუდის

მეშვეობით, რომელიც აგებულია ცნობილი სტანდარტული მაჩვენებლების მიხედვით და თან ერთვის ყოველ ტესტ-ნაკრებს.

5. ღვიძლის და საკვერცხეების ულტრასონოგრაფიული კვლევა. საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომის (სპკს) დიაგნოზი ეფუძნებოდა ადამიანის რეპროდუქციის და ემბრიოლოგიის ევროპული საზოგადოების და რეპროდუქციული მედიცინის ამერიკული საზოგადოების რეკომენდაციებს (ESHRE/ASRM, 2004), რომლის მიხედვით სპკს დიაგნოზისთვის აუცილებელია შემდეგი ორი ან სამი პირობის არსებობა: ოლიგო – და/ან ანოვულაცია; ჰიპერანდროგენიის კლინიკური და/ან ბიოქიმიური ნიშნები; საკვერცხეების პოლიკისტოზის ულტრასონოგრაფიული სურათი (143,144).

6. ფარისებური ჯირკვლის ჰორმონებისა (თირეოტროპული ჰორმონი, თავისუფალი თიროქსინი) და ღვიძლის ფერმენტების (ასპარტატ ამინოსტრანსფერაზა, ალანინ ამინოსტრანსფერაზა) რაოდენობრივი მაჩვენებლების განსაზღვრა.

საჭიროების შემთხვევაში ტარდებოდა ვიწრო პროფილის ექიმთა კონსულტაციები (ენდოკრინოლოგი, ოკულისტი, ნევროლოგი, ალერგოლოგი, გასტონტეროლოგი და სხვა) და შესაბამისი ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული გამოკვლევები.

კვლევის პროცესში დეტალურად იქნა შესწავლილი ქცევითი დარღვევები: ძილი, კვება, და ფიზიკური აქტივობა. ძილის დარღვევების ერთმომენტური კვლევა ითვალისწინებდა პაციენტების სუბიექტურ ჩივილებს (ჩამინების დრო, ძილის ხანგრძლივობა, ღამის გაღვიძებათა სიხშირე, დილის გაღვიძების ხარისხი და სხვა), ძილის რეჟიმისა და ხარისხის შესწავლას. ინსომნიის სინდრომოლოგიური დიაგნოზი ეფუძნებოდა ძილის დარღვევის საერთაშორისო კლასიფიკაციის (ICSD-2–International Classification of Sleep Disorders, 2005) კრიტერიუმებს:

1. ჩივილები ძილის დარღვევაზე ≥ 3 ღამე კვირაში;
2. ძილის დარღვევა, დღისით სრულფასოვანი დასვენების მიუხედავად;
3. დღის განმავლობაში ძილის დარღვევასთან ასოცირებული სიმპტომები(44, 58).

ძილის ხარისხის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა პიტსბურგის ძილის კითხვარი (Pittsburg Sleep Quality Index), რომელიც შემუშავებული იქნა Buysse და თანაავტორების მიერ 1989 წელს (9). კითხვარი მოიცავს 19 შეკითხვას და 6 შემადგენელ კომპონენტს: ძილის სუბიექტური ხარისხი, ჩადინების დრო, ძილის ხანგრძლივობა, ძილის ჩვეულებრივი ეფექტურობა, ძილის დარღვევა და საძილე საშუალებების გამოყენება. ლიტერატურული მონაცემებით, რეპრეზენტატულ შერჩევაში კითხვარის ვალიდობის შესწავლის დროს გამოვლინდა როგორც მთელი კითხვარის, ისე მისი შემადგენელი კომპონენტების მაღალი სარწმუნოება (0.83) და მგრძობელობა ძილის სხვადასხვა პატერნის მიმართ. რეტესტული სარწმუნოება საერთო კითხვარისთვის შეადგენდა 0.85–ს, ხოლო მისი შემადგენელი კომპონენტებისთვის მერყეობდა 0.65–0.84–ის ფარგლებში. პასუხები ფასდება 5 ქულიანი სისტემით, ქულათა 5 და 5–ზე მეტი მაჩვენებელი მიუთითებდა ძილის ხარისხის დარღვევის არსებობაზე (78).

კვებითი ქცევითი დარღვევის ტიპის განსაზღვრა ხდებოდა ჰოლანდიური კითხვარის DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) მიხედვით, რომელიც შემუშავებული იქნა ნიდერლანდებში 1986 წელს. კითხვარი საშუალებას იძლევა განისაზღვროს კვებითი ქცევის ემოციური, შეზღუდული და ექსტერნალური ტიპები. ექსტერნალური კვებითი ქცევა ასახავს გაძლიერებულ კვებით რეაქციას არა შინაგან სტიმულებზე (გლუკოზის და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დონე სისხლში, შიმშილის შეგრძნება), არამედ გარეგან ვიზუალურ კვებით გამაღიზიანებლებზე (ვიტრინა, საკვების რეკლამა და სხვა). ემოციური კვებითი ქცევა ძირითადად წარმოადგენს სტრესითა და ემოციური დისკომფორტით გამოწვეულ ჰიპერფაგიას, ხოლო შეზღუდული კვებითი ქცევა – მრავლობითი დიეტებით განპირობებულ ჰიპერფაგიას. კვებითი ქცევის შესწავლა მოიცავდა აგრეთვე კვების ჯერადობის, ხასიათის და რაციონის შეფასებას. ღამის კვების სინდრომის დადგენა ხდებოდა ბაზისური კრიტერიუმების მიხედვით: დღიური ნორმის 25%-მეტი საკვების მიღება ღამის საათებში და/ან ღამის კვების ორ ეპიზოდზე მეტი კვირაში, დილის ანორექსია არანაკლებ ბოლო 3 თვის განმავლობაში (174).

ქცევითი დარღვევის შემადგენელი კომპონენტების მიმართ ტეტრაქორიული ცხრილის გამოყენებით განსაზღვრულ იქნა რაოდენობრივი მაჩვენებლები (OR) 95%-იანი სანდოობის ინტერვალის (CI) გათვალისწინებით. ცხრილი 2

ტეტრაქორიული ცხრილი

ქცევითი დარღვევები	ძირითადი ჯგუფი	საკონტროლო ჯგუფი
ქცევითი დარღვევები +	a	b
ქცევითი დარღვევები –	c	d
სუმარული	a+c	b+d

შანსების შეფარდება OR გამოითვლებოდა ფორმულით ad/bc , ყურადღება გამახვილდა იმ ქცევით დარღვევებზე რომელთა შანსების შეფარდება აღმატებოდა ერთს.

მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა Microsoft Excel 2010 და SPSS/v15 პროგრამული პაკეტების გამოყენებით. ტექსტში რაოდენობრივი მაჩვენებლები წარმოდგენილია $M \pm STD$ სახით, სადაც M არის საშუალო არითმეტიკული, ხოლო STD – საშუალო არითმეტიკულის სტანდარტული გადახრა. მელატონინისთვის განსაზღვრული იქნა MEDIANE(მედიანა), MODE(მოდა), მაქსიმალური და მინიმალური რაოდენობრივი მაჩვენებლები. ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის რაოდენობრივი მონაცემების შედარებითი ანალიზისთვის განსაზღვრული იქნა პირსონის კრიტერიუმი χ^2 P-ს კრიტიკული მნიშვნელობით 0,05

თავი IV. სიმსუქნის კლინიკური მიმდინარეობის და მელატონინის სეკრეციის თავისებურებები რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

რეპროდუქციულ ასაკში განვითარებული სიმსუქნის ენდოკრინულ–მეტაბოლური ასპექტები რჩება მკვლევართა გაძლიერებული ინტერესის სფეროში (1). უკანასკნელ წლების ლიტერატურულ წყაროებში ფართოდ განიხილება ნახშირწყლების, ლიპიდების და მეტაბოლიზმის სხვა სახის დარღვევების როლი რეპროდუქციულ ასაკში განვითარებული სიმსუქნის პათოგენეზში (5). დადგენილია, რომ ცხიმოვანი ქსოვილი, რომელიც ფუნქციონირებს, როგორც დიფუზური ენდოკრინული ჯირკვალი, ხელს უწყობს მთელი რიგი ჰორმონების და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სეკრეციის გაძლიერებას. განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს მელატონინი, რომლის სეკრეცია შესწავლილია მოზარდობისა და მენოპაუზის ასაკში განვითარებული სიმსუქნის დროს, შედარებით ნაკლებად – სიმსუქნით დაავადებულ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (9). კვლევათა სიმრავლის მიუხედავად საბოლოოდ არ არის დადგენილი მელატონინის რეფერენსული ნორმატივები, ყურადსაღებია აგრეთვე სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის დროს, მელატონინის სეკრეციის რაოდენობრივი ცვლილებების არაერთგვაროვნება.

კვლევის ერთ–ერთ ამოცანას შეადგენდა რეპროდუქციული ასაკის ქალთა პოპულაციაში სიმსუქნის კლინიკური მიმდინარეობის და მელატონინის სეკრეციის თავისებურებების შესწავლა დაავადების ხარისხისა და ხანგრძლივობის გათვალისწინებით. ამ მიზნით ჩატარდა ერთმომენტიანი კვლევა. საკვლევ ამბულატორიულ პოპულაციაში გაერთიანდა ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე 80 პაციენტი (სმი – 25კგ/მ²-ზე მეტი). აღნიშნულმა პაციენტებმა შეადგინა ძირითადი ჯგუფი, შესადარებელ საკონტროლო ჯგუფში ჩაერთო 55 პირობითად ჯანმრთელი ქალი (სმი 20,0–24,9 კგ/მ²).

კვლევის პროცესში გამოყენებული კითხვარი მოიცავდა დემოგრაფიულ და ანთროპომეტრულ მონაცემებს, სოციალურ და საყოფაცხოვრებო ფაქტორებს, სომატური პათოლოგიით (სიმსუქნე, არტერიული ჰიპერტენზია, შაქრიანი დიაბეტი, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, დისლიპიდემია, კალკულოზური ქოლეცისტიტი)

მემკვიდრული დატვირთვის ხარისხს, სუბიექტურ ჩივილებს, ინფორმაციას თანმხლები ქრონიკული დაავადებების შესახებ და სხვა.

ძირითად ჯგუფში გაერთიანებულ პაციენტებს ჩაუტარდა ღვიძლის და საკვერცხეების ულტრასონოგრაფიული კვლევა. შესწავლილი იქნა გლიკემიური პროფილი (გლიკემიის ხარისხი, პერორალური გლუკოზო-ტოლერანტობის ტესტი, ენდოგენური ინსულინი) და ლიპიდური სპექტრი: საერთო ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (დსლპ), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (მსლპ). მიღებულ მონაცემთა ინტერპრეტაციის დროს გამოყენებულ იქნა “Reference Ranges for adults and children”, W.Heil, V.Ehrhardt, 2008 (Roche) მიერ მოწოდებული ნორმები.

მელატონინის მეტაბოლიტის –6 სულფატოქსიმელატონინის (6-სომტ) რაოდენობრივი მაჩვენებლები განსაზღვრული იქნა ერთჯერადად დილის შარდში. გამოყენებული იქნა იმუნოფერმენტული მეთოდი – ტესტ-სისტემა IBL: melatonin sulfat 6-sulfatoxymelatonin, ELISA, BUHLMANN (Hamburg)(15). მელატონინი განესაზღვრა სიმსუქნის მქონე 56 პაციენტს და საკონტროლო ჯგუფის 24 წარმომადგენელს.

გამოკვლევულთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 29.7 ± 5.01 წელს. ორივე ჯგუფში ჭარბობდა უმაღლესი განათლების და თანაბარი სოციალური სტატუსის მქონე პირები. სიმსუქნის მქონე პაციენტებში უმაღლესი განათლებით იყო 88.8%, ხოლო საშუალო განათლება მიღებული ჰქონდა – 11.3%-ს. საკონტროლო ჯგუფში უმაღლესი განათლებით იყო 89.1%, ხოლო საშუალო განათლებით 10.9%. საყოფაცხოვრებო და ოჯახური პირობების მხრივ ჯგუფებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა. სოციალური სტატუსის მიხედვით ძირითად ჯგუფში უმუშევარი იყო 36 პაციენტი (45.0%), დაოჯახებული – 48 პაციენტი (60%), ხოლო გაუთხოვარი – 32 ქალი (40%); საკონტროლო ჯგუფში უმუშევარი იყო 26 ქალი (47.2%), დაოჯახებული – 30 (54.5%), ხოლო გაუთხოვარი – 25 (45.5%).

ანამნეზში ორსულობის რაოდენობის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა $5,64 \pm 0.76$ -ს, ხოლო მშობიარობის – 4.41 ± 0.72 -ს. ძირითად ჯგუფში მენსტრუალური ციკლის დარღვევა აღენიშნებოდა 13 პაციენტს (16.55%), მათგან 2-ს (2.5%) – ოლიგომენორეა, ხოლო 1-ს (1.3%) – ამენორეა. საკონტროლო ჯგუფში მენსტრუალური ციკლის დარღვევა დაფიქსირდა 6 შემთხვევაში (10.9%).

სიმსუქნის მქონე პაციენტებში, სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით (სმი) ჭარბი წონა აღენიშნებოდა 21.3%-ს (სმი 25–29.9), I ხარისხის სიმსუქნე – 40%-ს (სმი 30–34.9), II

ხარისხის სიმსუქნე – 23.7%-ს (სმი 35–39.9), ხოლო III ხარისხის სიმსუქნე –15%-ს (სმი>40).
 სიმსუქნის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 7,49±7.04 წელს.

5 წლამდე ავადობის ხანგრძლივობა აღენიშნებოდა 36 პაციენტს (45%), 5–დან 10 წლამდე – 26 პაციენტს (32.5%), ხოლო 10 წელზე მეტი–18 პაციენტს (22.5%). გამოკვლეულთა 22.5%-ს (18 პაციენტი), სიმსუქნე განუვითარდა ბავშვთა ასაკიდან, 10%-ს – გარდატეხის ასაკში, 28.8%-ს (23 პაციენტი) სიმსუქნე დაეწყო მშობიარობის შემდეგ, ხოლო შემთხვევათა 33.8%-ში (27 პაციენტი) სიმსუქნე განვითარდა ბოლო წლებში. 2 შემთხვევაში სიმსუქნის განვითარების მაპროგნოზირებელი ფაქტორი იყო მწვავე სტრესული სიტუაცია (2.5%).

გამოკვლეულთა ანთროპომეტრული მონაცემები წარმოდგენილია ცხრილში 1.

ცხრილი 1

ანთროპომეტრული მონაცემები გამოკვლეულ კონტინგენტში (n=135)

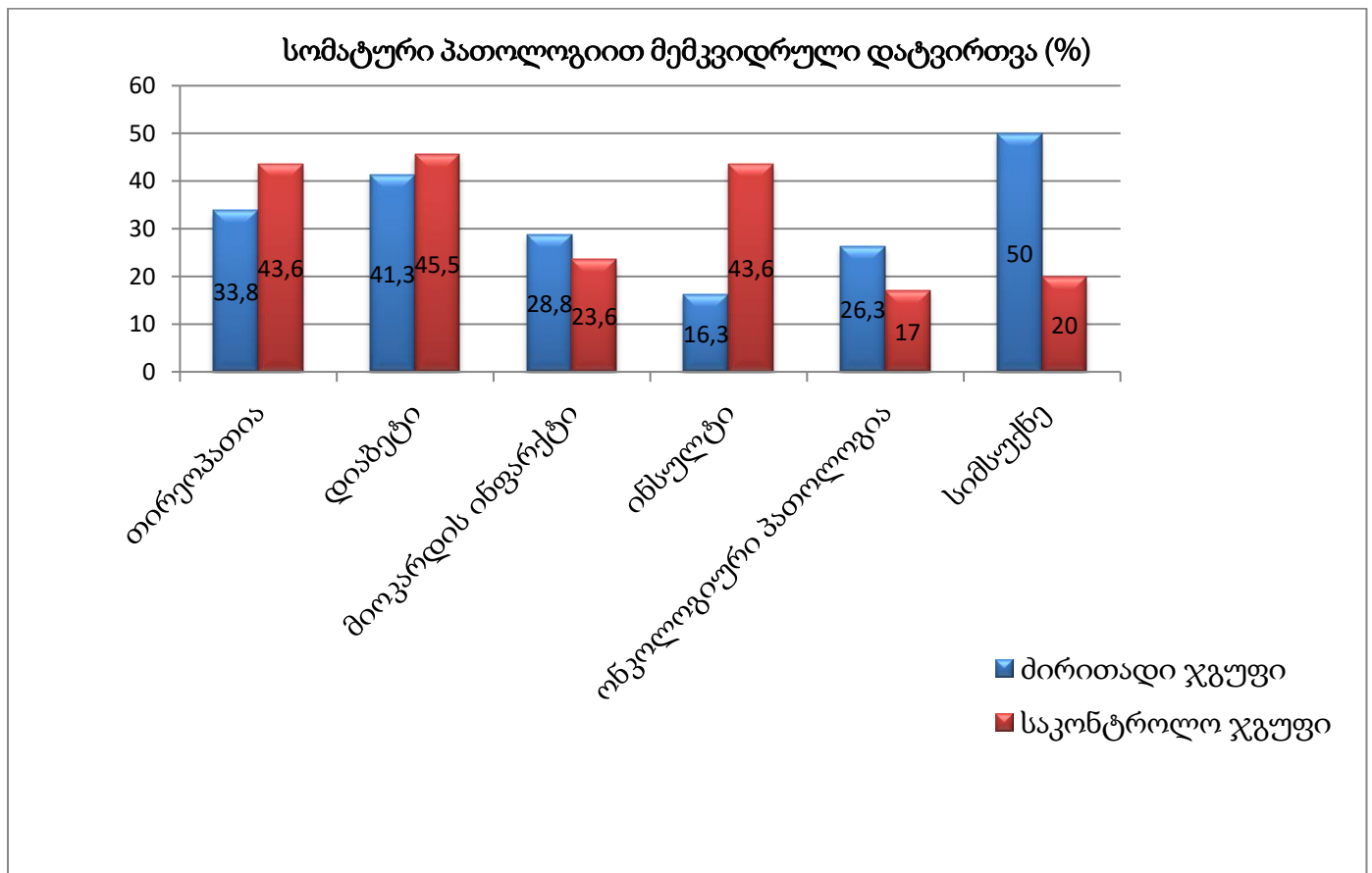
ანთროპომეტრული მონაცემები	სტატისტიკური მაჩვენებლები					
	MEAN	STDEV	MEDIANE	MODE	Max	Min
ძირითადი ჯგუფი (n=80)						
სხეულის მასა (კგ)	94.2	14.9	90.3	89.0	140.6	67.6
სიგრძე (სმ)	164.4	12.2	166	170	178	68
სმი (კგ/მ2)	33.4	5.23	33.9	33.5	49.1	26
წელის გარშემოწერილობა	99.2	12.6	100	100	138.5	80
საკონტროლო ჯგუფი (n=55)						
სხეულის მასა (კგ)	56.0	5.2	56.0	58.0	74.0	47.0
სიგრძე (სმ)	166.2	4.6	165.0	165.0	183.0	155.0
სმი (კგ/მ2)	19.9	1.8	19.9	19.0	23.9	17.0
წელის გარშემოწერილობა	68.4	5.6	68	67	78.2	54.3

სომატური დაავადებებით მემკვიდრული დატვირთვის შესწავლამ გამოავლინა, რომ მიოკარდის ინფარქტით და ონკოლოგიური პათოლოგიით მემკვიდრული დატვირთვა მეტი იყო სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში. ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიით (33,8% და 43.6% შესაბამისად), დიაბეტით (41,3% და 45.5%) და ინსულტით მემკვიდრული დატვირთვა მეტი იყო საკონტროლო ჯგუფში (16.3% – ძირითად ჯგუფში და 43.6% –

საკონტროლო ჯგუფში), რაც შეეხება სიმსუქნით მემკვიდრულ დატვირთვას, ძირითადი ჯგუფის მონაცემი (50%), ორნახევარჯერ აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელს (20%). იხ დიაგრამა 1.

დიაგრამა 1

სომატური პათოლოგიით მემკვიდრული დატვირთვა
გამოკვლევულ კონტინგენტში(n=135)



სომატური პათოლოგიით მემკვიდრული დატვირთვის მაჩვენებლების მიმართ განსაზღვრული იქნა შანსების შეფარდება (OR), 95%-იანი სანდოობის ინტერვალით (CI), მიღებული შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 2.

ცხრილი 2

მემკვიდრული დატვირთვის შეფარდებითი რისკი
გამოკვლევულ კონტინგენტში (n=135)

დაავადებები	ძირითადი ჯგუფი(n=80)	საკონტროლო ჯგუფი(n=55)	OR	CI	χ^2	P
თირეოპათია	27(33.8%)	24(43.6%)	0.658	0.305–1.416	0.967	0.326
დიაბეტი	33(41.3%)	25(45.5%)	0.843	0.397–1.786	0.095	0.758

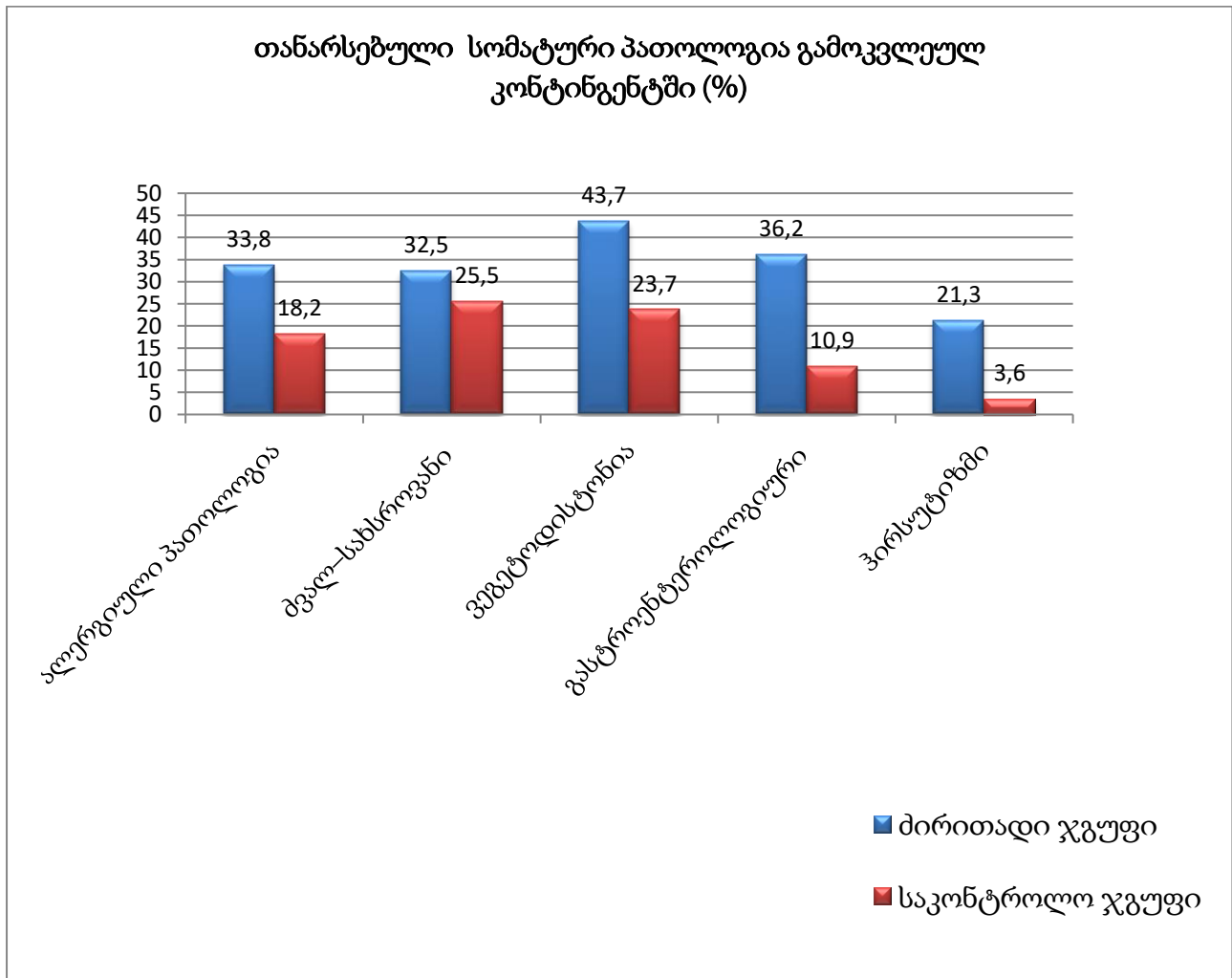
ინფარქტი	23(28.8%)	13(23.6%)	1.304	0.554–3.092	0.214	0.644
ინსულტი	13(16.3%)	24(43.6%)	0.251	0.104–0.596	10.949	0.001
სიმსუქნე	40(50.0%)	11(20.0%)	4.000	1.698–9.581	11.235	0.001
სიმსივნე	21(26.3%)	17(30.9%)	0.796	0.348–1.818	0.157	0.691

ჩვენი შედეგებით, შანსების თანაფარდობის ერთზე მეტი მაჩვენებელი დაფიქსირდა ინფარქტით მემკვიდრული დატვირთვის შემთხვევაში (OR –1.304, CI 0.554–3.092). შანსების შეფარდება ყველაზე მაღალი იყო სიმსუქნით მემკვიდრული დატვირთვის დროს (OR – 4.000, CI 1.698–9.581), აღნიშნული ჰიპოთეზა სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა (χ^2 – 11.235, P– 0.001).

თანარსებული სომატური პათოლოგიის კვლევის შედეგები წარმოდგენილია დიაგრამაზე 2

დიაგრამა 2

თანარსებული სომატური პათოლოგია გამოკვლეულ კონტინგენტში(n=135)



თანარსებული სომატური დაავადებების შესწავლამ გამოავლინა, რომ სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში ალერგიული პათოლოგია აღენიშნებოდა 27 პაციენტს (33.8%), ძირითადად წარმოდგენილი ატოპური დერმატიტის სახით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში მხოლოდ –18.2%-ს. ძვალ-სახსროვანი სისტემის დაავადებები აღენიშნებოდა ძირითადი ჯგუფის 32.5%-ს და საკონტროლო ჯგუფის 25.5%-ს. სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ასევე მეტი იყო ვეგეტოდისტონია (43.7% და 23.7% შესაბამისად). რაც შეეხება გასტროენტეროლოგიურ დაავადებებს, მათი გავრცელება ძირითად ჯგუფში (36.2%) თითქმის სამჯერ აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს (10.9%). ასევე ჰირსუტიზმი საგრძნობლად მეტი იყო სიმსუქნით დაავადებულ ქალებში (21.3% და 3.6% შესაბამისად).

თანარსებული დაავადებების შეფარდებითი რისკი წარმოდგენილია ცხრილზე 3

ცხრილი 3

თანარსებული პათოლოგიის შეფარდებითი რისკი

გამოკვლევულ კონტინგენტში (n=135)

თანარსებული პათოლოგია	ძირითადი ჯგუფი(n=80)	საკონტროლო ჯგუფი(n=55)	OR	CI	χ^2	P
ალერგია	27(33.8%)	10(18.2%)	2.292	0.936–5.710	3.226	0.072
ძვალ-სახსროვანი	36(32.5%)	14(25.5%)	2.396	1.065–5.444	4.534	0.033
დისცირკულატორული ენცეფალოპათია	35(43.7%)	15(27.3%)	2.074	0.932–4.655	3.121	0.077
გასტროენტეროლოგიური	29(36.2%)	6(10.9%)	1.137	0.493–2.639	0.018	0.895
ჰირსუტიზმი	17(21.3%)	2(3.6%)	7.151	1.481–47.11	6.968	0.009
არტერიული ჰიპერტენზია	4(5%)	0	–	–	–	–
ქოლელითიაზი	3 (3.8%)	0	–	–	–	–
ვენების ვარიკოზი	6 (7.5%)	0	–	–	–	–

ძირითად ჯგუფში არტერიული წნევის მატება დაფიქსირდა მხოლოდ 4 შემთხვევაში (5%). ქოლელითიაზი ჰქონდა სიმსუქნის მქონე პაციენტების 3.8%-ს, ხოლო ქვემო კიდურების ვარიკოზული დაავადება–7.5%-ს. აღნიშნული დაავადებები საკონტროლო ჯგუფში არც

ერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა. თანარსებული სომატური დაავადებების ყველა შემთხვევაში შანსების შეფარდება აღმატებოდა ერთს. სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა ძვალ-სახსროვანი დაავადებების (χ^2 – 4.534, P–0.033) და ჰირსუტიზმის (χ^2 – 6.968, P– 0.009) სიხშირე.

სიმსუქნის მქონე პაციენტების უმრავლესობა უჩიოდა საერთო სისუსტეს და ადინამიას (52.5%), თავის ტკივილებს (33.8%), თმის ცვენას (41.3%), ფრჩხილების მტვრევადობას (43.8%), გულის არეში ტკივილებს და პულსის აჩქარებას (35%). სუბიექტური ჩივილები წარმოდგენილია ცხრილში 4

ცხრილი 4

სუბიექტური ჩივილები გამოკვლეულ კონტინგენტში (n=135)

კლინიკური გამოვლინებები	ძირითადი (n=80)	საკონტროლო (n=55)	OR	CI	χ^2	P
ჰაერის უკმარისობა	22(27.5%)	7(12.7%)	2.601	0.948–7.374	3.387	0.065
ადვილად დაღლა	33(41.3%)	12(21.8%)	2.516	1.083–5.922	4.698	0.030
ასთენია	18(22.5%)	4(7.3%)	3.702	1.083–13.88	4.480	0.034
გულის აჩქარება	35(43.8%)	4(7.3%)	9.917	3.039–3.582	19.372	0.000
თავის ტკივილი	27(33.8%)	14(25.5%)	1.492	0.652–3.439	0.705	0.401
ფრჩხილების მტვრევადობა	35(43.8)	20(36.4%)	1.361	0.634–2.930	0.463	0.496
თავბრუსხვევა	11(13.8%)	4(7.3%)	2.033	0.553–8.091	0.806	0.370
კიდურების ტკივილი	22(27.5%)	9(16.4%)	1.939	0.757–1.632	1.699	0.913
კიდურების დაბუჟება	39(48.8%)	10(18.2%)	4.280	1.778–10.51	11.88	0.001
თმის ცვენა	33(41.3%)	26(47.3%)	0.783	0.370–1.657	0.267	0.605
ართრალგია	14(17.5%)	5(9.1%)	1.274	0.654–7.271	1.274	0.259
ყაბზობა	27(33%)	7(12.7%)	3.493	0,423–9.753	6.570	0.011

მონაცემების შედარებითი ანალიზის საფუძველზე გამოვლინდა სუბიექტური ჩივილების შეფარდებითი რისკის მაღალი მაჩვენებლები, განსაკუთრებით აღსანიშნავია გულის აჩქარება (OR –9.917, CI 3.039– 3.582), ასთენია (OR – 3.702, CI 1.083–13.88), კიდურების

დაბუყება (OR – 4.280 CI 1.778–10.51) და ყაზობა (OR–3.493,CI 0,423–9.753). ამავე შემთხვევებში დაფიქსირდა სტატისტიკურად სარწმუნო χ^2 და P.

ულტრასონოგრაფიული კვლევით ღვიძლის გაცხიმოვნების მსუბუქი ხარისხი აღენიშნებოდა სიმსუქნის მქონე პაციენტების 61,3%-ს, საშუალო ხარისხი – 13,8%-ს, ხოლო მძიმე ხარისხი – 8,8%-ს. საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი (სპკს) გამოვლინდა სიმსუქნის მქონე ქალების 12.5%-ში (10 პაციენტი), ხოლო საკვერცხეების ზომის მატება აღენიშნებოდა 13 პაციენტს– (16.3%).

მელატონინის ძირითადი მეტაბოლიტის ნ-სულფატოქსიმელატონინის დონის განსაზღვრა ხდებოდა ერთჯერადად დილის შარდში. მელატონინის რაოდენობრივი მაჩვენებლები განესაზღვრა ძირითადი ჯგუფის 56 პაციენტს და საკონტროლო ჯგუფის 24 პაციენტს. მიღებული შედეგები იხილეთ ცხრილში 5

ცხრილი 5

მელატონინის რაოდენობრივი მაჩვენებლები

გამოკვლევულ კონტინგენტში (n=80)

მელატონინი (ნგ/მლ)	M	STDEV	MEDIANE	MODE	MAX	MIN
ძირითადი ჯგუფი (n=56)	130.6	124.1	107.4	125.7	490.1	11.3
საკონტროლო ჯგუფი (n=24)	107.5	103.9	83.2	83.2	354.9	5.1

კვლევის შედეგებით სიმსუქნის მქონე პაციენტებში მელატონინის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 130.6 ± 124.1 ნგ/მლ–ს. აღნიშნული მონაცემი 17%-თ ადმატებოდა პირობითად ჯანმრთელ რეპროდუქციული ასაკის ქალთა მონაცემებს (107.5 ± 103.9), რაც მიუთითებდა სიმსუქნის მქონე პაციენტებში მელატონინის ჰიპერსეკრეციის პრევალირებაზე. მედიანა შეადგენდა 107.4 ნგ/მლ–ს, რაც 22%-ით ადმატებოდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემს (83.2 ნგ/მლ). მოდის მაჩვენებელი სიმსუქნის დროს (125.7 ნგ/მლ) 34%-ით მეტი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელი (83.2 ნგ/მლ). ორივე ჯგუფში გამოვლინდა საკმაოდ ფართო დიაპაზონი მელატონინის მაქსიმალურ და მინიმალურ მონაცემებს შორის. სიმსუქნის მქონე პაციენტებში მელატონინის მაქსიმალური მაჩვენებელი შეადგენდა 490.1ნგ/მლ–ს, ხოლო მინიმალური მაჩვენებელი – 11.3 ნგ/მლ–ს. ნორმოსთენიული აღნაგობის ქალებში მაქსიმალური მაჩვენებელი იყო 354.9 ნგ/მლ, ხოლო მინიმალური მაჩვენებელი – 5.1ნგ/მლ.

რიგ შემთხვევებში გამოვლინდა მელატონინის დაბალი დონე. საშუალო მონაცემებთან შედარებით მელატონინის დონის დაქვეითება (32.1 ± 14.15 ნგ/მლ) აღნიშნებოდა ძირითადი ჯგუფის 26.8%-ს და საკონტროლო ჯგუფის 29.4%-ს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ორივე ჯგუფში დაფიქსირდა მელატონინის ცვლილებების არაერთგვაროვანი ხასიათი.

სიმსუქნის მქონე პაციენტებში, მელატონინის სეკრეციის რაოდენობრივ ცვლილებებთან სარწმუნო კორელაციაში იყო მიოკარდის ინფარქტით მემკვიდრული დატვირთვა ($P=0.030$), არარაციონალური კვება, კერძოდ ნახშირწყლების ჭარბი მიღება ($P=0.051$), პაციენტის ასაკი ($P=0.022$), საკვერცხეების ზომის მატება ($P=0.050$); საკონტროლო ჯგუფში – მიოკარდის ინფარქტით მემკვიდრულ დატვირთვა ($P=0.029$), და ნახშირწყლების ჭარბი მიღება ($P=0.012$).

ამრიგად, კვლევის პროცესში შესწავლილი იქნა რეპროდუქციულ ასაკში სიმსუქნის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებები. სომატური დაავადებებით მემკვიდრული დატვირთვის თვალსაზრისით გამოკვლეულ კონტინგენტში მაღალი ხვედრითი წილით იყო წარმოდგენილი მიოკარდის ინფარქტით მემკვიდრული დატვირთვა ($OR=1.304$, CI 0.554–3.092). შანსების შეფარდება ყველაზე მაღალი იყო სიმსუქნით მემკვიდრული დატვირთვის დროს ($OR=4.000$, CI 1.698–9.581), აღნიშნული ჰიპოთეზა დადასტურდა სტატისტიკურად ($\chi^2=11.235$, $P=0.001$).

თანარსებული სომატური დაავადებების მხრივ, სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ჭარბობდა ალერგიული პათოლოგია ($OR=2.292$, CI 0.936–5.710), ძვალ-სახსროვანი სისტემის დაავადებები ($OR=2.396$, CI 1.065–5.444), ვეგეტოდისტონია ($OR=2.074$, CI 0.932–4.655), ჰირსუტიზმი ($OR=7.151$, CI 1.481–47.11) და გასტროენტეროლოგიური დაავადებები ($OR=1.137$, CI 0.493–2.639). არტერიული ჰიპერტენზია, ქოლელითიაზი და ქვემო კიდურების ვარიკოზული დაავადება აღნიშნებოდა ძირითად ჯგუფის ერთეულ შემთხვევებში.

სუბიექტურ ჩივილებს შორის სიმსუქნით დაავადებულ ქალებში მაღალი ხვედრითი წილით იყო წარმოდგენილი კიდურების დაბუჟება (48.8%), გულის აჩქარება (43.8%), ფრჩხილების მტვრევა (43.8%), ადვილად დაღლა (41.3%), თმის ცვენა (41.3%) და თავის ტკივილი (33.8%), რაც ორჯერ და მეტად ჭარბობდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს.

სიმსუქნის მქონე პაციენტებში მელატონინის საშუალო მაჩვენებელი (130.6 ± 124.15 ნგ/მლ) 17%-თ აღემატებოდა ჯანმრთელ რეპროდუქციული ასაკის ქალთა მონაცემებს (107.5 ± 103.95 ნგ/მლ). სიმსუქნის მქონე პაციენტებში მელატონინის მაქსიმალური მაჩვენებელი შეადგენდა 490.15ნგ/მლ-ს, ხოლო ნორმოსთენიული აღნაგობის ქალებში მაქსიმალური

მაჩვენებელი იყო 354.9 ნგ/მლ. საშუალო მონაცემებთან შედარებით მელატონინის დონის დაქვეითება აღნიშნებოდა ძირითადი ჯგუფის 26.8%-ს და საკონტროლო ჯგუფის 29.4%-ს.

მელატონინის ცვლილებების არაერთგვაროვანი ხასიათი მიუთითებდა, რომ მელატონინის ჰიპერპროდუქციის მექანიზმები საბოლოოდ დადგენილი არ არის. უკანასკნელი წლების ლიტერატურაში არსებობს რამდენიმე მოსაზრება მელატონინის დონის მატების მიზეზების შესახებ. მათ შორის სახელდება ჰიპერლეპტინემია, ღამის სიმპატიკური ჰიპერაქტივაციის სიჭარბე და მეტაბოლური დარღვევები სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში. ამ თვალსაზრისით სიმსუქნის დროს მელატონინის სეკრეციის ექსკრეციის რაოდენობის მატება, შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლური დარღვევების ერთ-ერთი მარკერი. აღნიშნული ჰიპოთეზის დადასტურება მოითხოვს ფართომასშტაბიანი, გაღრმავებული კვლევის ჩატარების აუცილებლობას.

თავი V. ქვევითი დარღვევები სიმსუქნით დაავადებულ

რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

სიმსუქნე წარმოადგენს მულტიფაქტორულ ქრონიკულ მორეციდივე დაავადებას, რომლის ფორმირებაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება მემკვიდრეობით-კონსტიტუციურ წინასწარგანწყობას, ასაკობრივ, სქესობრივ, პროფესიულ ფაქტორებს, ზოგიერთ ფიზიოლოგიურ მდგომარეობას (ორსულობა, ლაქტაცია, კლიმაქსი), ენდოკრინულ დარღვევებს, გარემოს ფაქტორებს და სხვა (57, 58, 74).

უკანასკნელ წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ეპყრობა ქვევითი დარღვევების ხვედრით წილს სიმსუქნის ფორმირებაში. 2013 წლის ივლისში ვენაში ჩატარებულმა ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის კონფერენციამ არაგადამდებ დაავადებათა შესახებ აღიარა არაჯანსაღი კვებით და ცხოვრების სხვა არაჯანსაღი ქცევებით გამოწვეულ დაავადებათა, მათ შორის სიმსუქნის მზარდი ტვირთი ევროპის რეგიონის ბევრ ქვეყანაში. თანამედროვე წარმოდგენებით ძილის და კვების რეჟიმის დარღვევა, "სწრაფი კვების" ფაქტორი, ბულიმია, ღამის კვება, ფიზიკური აქტივობის შეზღუდვა განაპირობებს სიმსუქნის "პანდემიას" (43,65,182). აღნიშნულიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია სიმსუქნის კომორბიდული ქვევითი დარღვევების ნეიროენდოკრინული მექანიზმების, კერძოდ მელატონინის სეკრეციის თავისებურებების შეფასება, რომლის როლი ორგანიზმის ძირითადი ცირკადული რითმების, მათ შორის „ძილ–ღვიძილის“ რითმის შენარჩუნებაში სადღეისოდ დადგენილია და ეჭვს არ იწვევს. არსებობს არაერთგვაროვანი მონაცემები დეპრესიის, შიზოფრენიის, ჰიპოთალამური ამენორეის, ნერვული ანორექსიისა და ბულიმიის დროს მელატონინის სეკრეციის ცვლილებების შესახებ (17,108,132).

კვლევის ერთ–ერთ ამოცანას შეადგენდა სიმსუქნით დაავადებულ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ქვევითი დარღვევების ფენომენოლოგიური ანალიზი, შეფარდებითი რისკის განსაზღვრა და მელატონინთან კორელაციის შეფასება.

კვლევაში ჩაერთო 16-დან 35 წლამდე, ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე 80 პაციენტი (ძირითადი ჯგუფი) და 55 ნორმოსთენული აღნაგობის, პირობითად ჯანმრთელი ქალი

(საკონტროლო ჯგუფი). სტანდარტულ კლინიკურ და პაერაკლინიკურ კვლევებთან ერთად, დეტალურად იქნა შესწავლილი ქცევითი დარღვევები (ძილი, კვება, მავნე ჩვევები). მელატონინის მეტაბოლიტი-6 სულფატოქსიმელატონინის (6-სომტ) ექსკრეციის დონის განსაზღვრა წარმოებდა დილის შარდში, იმუნოფერმენტული მეთოდით.

ქცევითი დარღვევების მიმართ განსაზღვრულ იქნა შანსების თანაფარდობა (OR) 95%-იანი სანდოობის ინტერვალით (CI), ცხრილის (2 x 2) გამოყენებით. ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის რაოდენობრივი მახასიათებლების შედარებითი ანალიზისთვის განსაზღვრული იქნა ხი-კვადრატი (χ^2) P-ს კრიტიკული მნიშვნელობით <0,05.

ძილის დარღვევების ერთმომენტური კვლევა მოიცავდა სუბიექტური მაჩვენებლების (ჩაძინების დრო, ძილის ხანგრძლივობა, ღამის გაღვიძებათა სიხშირე, დილის გაღვიძების ხარისხი და სხვა) შესწავლას. ინსომნიის სინდრომოლოგიური დიაგნოზი ეფუძნებოდა ძილის დარღვევის საერთაშორისო კლასიფიკაციის (ICSD-2–International Classification of Sleep Disorders, 2005) კრიტერიუმებს: ჩვილები ძილის დარღვევაზე ≥ 3 ღამე კვირაში; ძილის დარღვევა, დღისით სრულფასოვანი დასვენების მიუხედავად; დღის განმავლობაში ძილის დარღვევასთან ასოცირებული სიმპტომები. ამ კრიტერიუმების მიხედვით ინსომნია დაუდგინდა სიმსუქნის მქონე პაციენტების 82.5%-ს (66 პაციენტი), რაც ერთნახევარჯერ აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს (54.6%).

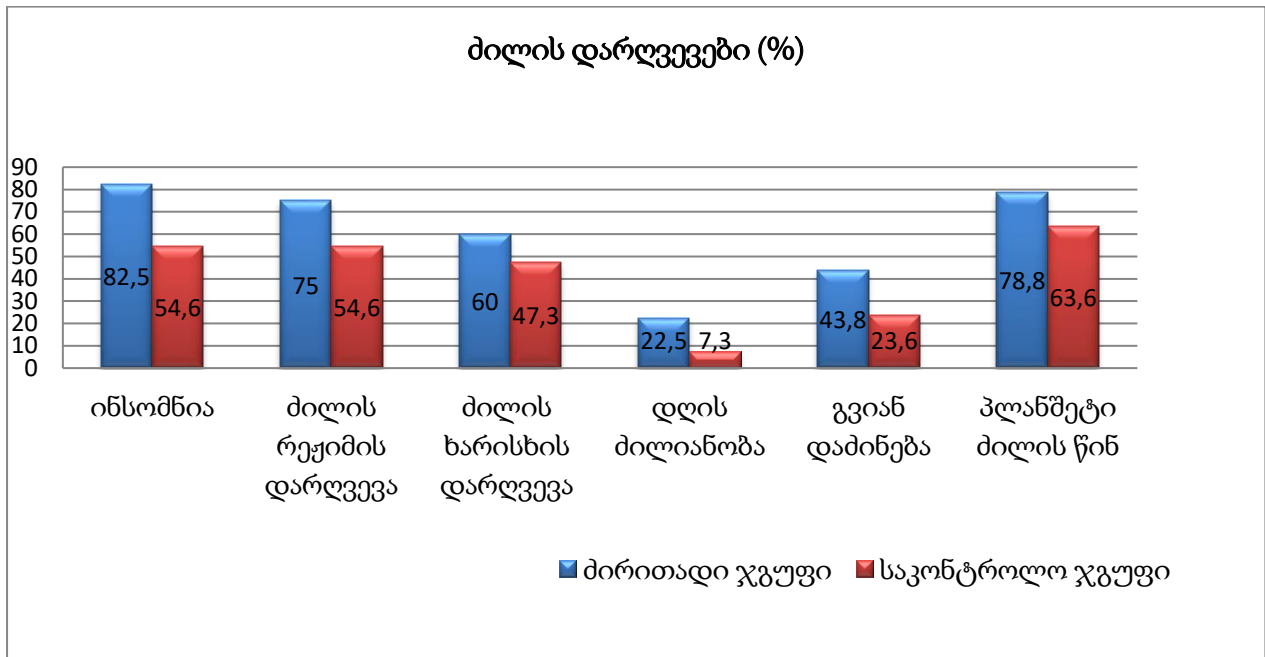
ძილის ხარისხის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა პიტსბურგის ძილის კითხვარი (Pittsburg Sleep Quality Index). კითხვარი მოიცავს 19 შეკითხვას და 6 შემადგენელ კომპონენტს: ძილის სუბიექტური ხარისხი, ჩაძინების დრო, ძილის ხანგრძლივობა, ძილის ჩვეულებრივი ეფექტურობა, ძილის დარღვევა და საძილე საშუალებების გამოყენება. როგორც მთელი კითხვარის, ისე მისი შემადგენელი კომპონენტების ვალიდობა მაღალია და შეადგენს 0.83–ს. კითხვარის შედეგები შეფასდა 5 ქულიანი სისტემით. 5 ქულაზე მეტი მაჩვენებელი მიუთითებდა ძილის ხარისხის დარღვევის არსებობაზე. პიტსბურგის კითხვარით ძილის ხარისხის დარღვევა აღენიშნებოდა ძირითად ჯგუფის 48 პაციენტს (60%), ქულების საშუალო მაჩვენებელი აღემატებოდა 5–ს და შეადგენდა 6.76 ± 3.6 –ს; საკონტროლო ჯგუფში ძილის ხარისხის დარღვევა გამოუვლინდა 26 პაციენტს (47.3%), ქულათა საშუალო მაჩვენებელით 4.42 ± 1.68 .

ძილის დარღვევასთან დაკავშირებულ სუბიექტურ ჩვილებს აღნიშნავდა პაციენტების 78%, მათ შორის ქარბობდა ძილის ხანგრძლივობის შემცირება, ხშირი გამოღვიძებები

დამით, დღის ძილიანობა, ხვრინვა, აპნოეს შეტევები, კომმარული სიზმრები, მშფოთვარე ძილი და სხვა. ძილის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 7.4 ± 1.3 სთ-ს. შესადარებელ ჯგუფებში გამოვლენილი ძილის დარღვევები წარმოდგენილია დიაგრამაზე 1.

დიაგრამა 1

ძილის დარღვევები გამოკვლევულ კონტინგენტში (n=135)



ძილის დარღვევის ყველა შესწავლილი კომპონენტი (ინსომნია, ძილის ხარისხის დარღვევა, ძილის რეჟიმის დარღვევა, დღის ძილიანობა, გვიან დაძინება) 1.5–2-ჯერ უფრო ხშირად გვხვდებოდა სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში. ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში გამოვლენილი ძილის დარღვევების შანსების შეფარდება (OR) 95%-იანი სანდობის ინტერვალით (CI) წარმოდგენილია ცხრილში 1.

ცხრილი 1

ძილი დარღვევების შეფარდებითი რისკი
გამოკვლევულ კონტინგენტში (n=135)

ძილის დარღვევები	ძირითადი ჯგუფი (n=80)	საკონტროლო ჯგუფი (n=55)	OR	CI	χ^2	P
ინსომნია	66 (82.5%)	30 (54.6%)	3.929	1.678–9.301	11.08	0.001
ძილის ხარისხის დარღვევა	48 (60%)	26 (47.3%)	1.673	0.790–3.552	1.65	1.199
ძილის რეჟიმის დარღვევა	60 (75%)	30 (54.6%)	1.667	0.791–3.516	1.65	0.200
დღის ძილიანობა	18 (22.5%)	4 (7.3%)	3.702	1.083–13.88	4.48	0.034

გვიან დაძინება	35 (43.8%)	13(23.6%)	2.513	1.101–5.800	4.91	0.027
პლანშეტის მოხმარება ძილის წინ	63(78.8%)	35(63.6%)	2.118	0.919–4.900	3.02	0.082

ჩვენს მასალაზე, ძილის დარღვევის ყველა კომპონენტის შემთხვევაში შეფარდებითი რისკი აღემატებოდა 1-ს და განსაკუთრებით მაღალი იყო ინსომნიის (OR –3.929, CI 1.678–9.301), დღის ძილიანობის (OR –3.702, CI 1.083–13.88) და გვიან დაძინების (OR –2.513, CI 1.101–5.800) შემთხვევებში. შესაბამისად სტატისტიკურად სარწმუნო იყო ინსომნიის (χ^2 –11.08, P–0.001), დღის ძილიანობის (χ^2 – 4.48, P– 0.034) და გვიან დაძინების (χ^2 – 4.91, P – 0.027) სიხშირე სიმსუქნის მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.

ძილის დარღვევასთან სარწმუნო კორელაციაში იყო ინსულინრეზისტენტობა (P=0.003), ღვიძლის გაცხიმოვნება (P=0.049), მშობიარობის შემდგომ განვითარებული სიმსუქნე (P=0.054), ინსულინის მატება უზმოდ (P=0.060) და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების რაოდენობრივი მაჩვენებლები (P=0.010).

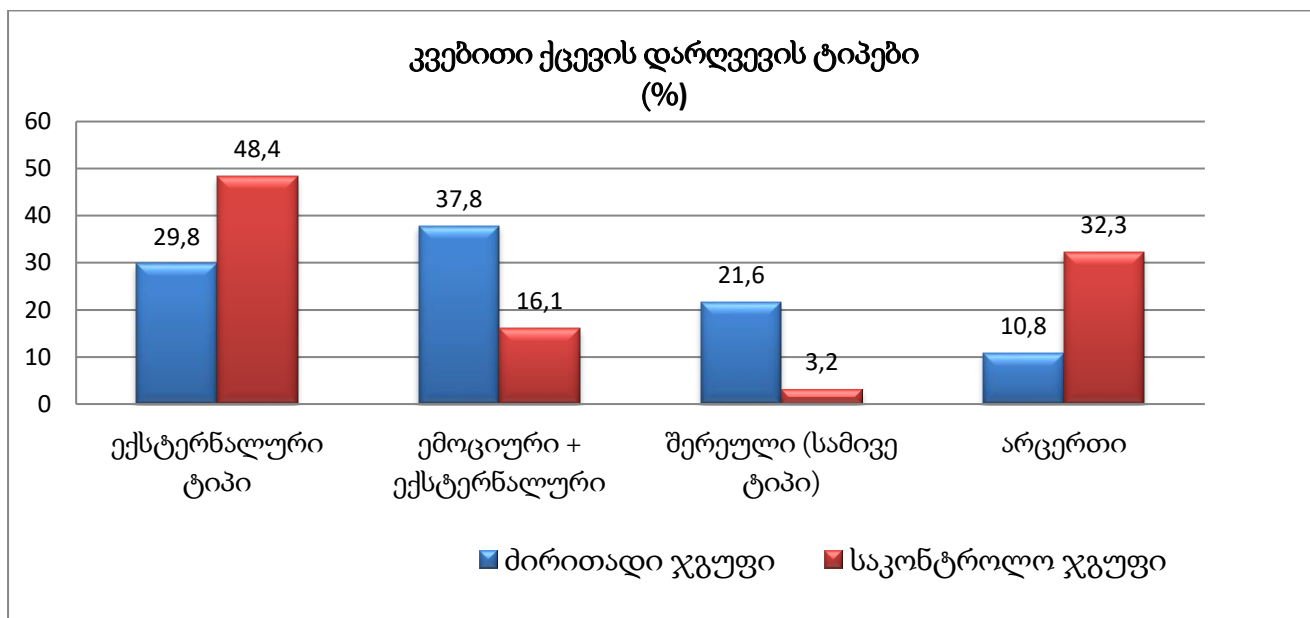
კვებითი ქცევითი დარღვევის ტიპის შესწავლა განხორციელდა ჰოლანდიური კითხვარის DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) მიხედვით, რომელიც საშუალებას იძლევა განისაზღვროს კვებითი ქცევის ემოციური, შეზღუდული და ექსტერნალური ტიპები. ექსტერნალური კვებითი ქცევა ასახავს გაძლიერებულ კვებით რეაქციას შინაგან სტიმულებსა და გარეგან ვიზუალურ კვებით გამაღიზიანებლებზე. ემოციური კვებითი ქცევა ძირითადად წარმოადგენს სტრესითა და ემოციური დისკომფორტით გამოწვეულ ჰიპერფაგიას, ხოლო შეზღუდული კვებითი ქცევა–მრავლობითი დიეტებით განპირობებულ ჰიპერფაგიას. ღამის კვების სინდრომის დადგენა ხდებოდა ბაზისური კრიტერიუმების მიხედვით: დღიური ნორმის 25%-მეტი საკვების მიღება ღამის საათებში და/ან ღამის კვების ორ ეპიზოდზე მეტი კვირაში, დილის ანორექსია არანაკლებ ბოლო 3 თვის განმავლობაში (65). DEBQ კითხვარის მიხედვით კვებითი ქცევა შეუფასდა სიმსუქნის მქონე 74 პაციენტს. ზოგადად კვებითი ქცევის დარღვევა გამოვლინდა 66 პაციენტს (89.2%), მათგან კვებითი ქცევის ექსტერნალური ტიპი დაუდგინდა 22 ქალს (29.8%), ექსტერნალური და ემოციური ტიპის კომბინაცია – 28 პაციენტს (37.8%), ხოლო შერეული (სამივე ტიპი) –16-ს (21.6%). კვებითი ქცევის დარღვევა არ გამოვლინდა 8 შემთხვევაში (10.8%). რაც შეეხება საკონტროლო ჯგუფს ანუ ნორმოსტენული აღნაგობის ქალებს, კვებითი ქცევა შესწავლილი იქნა 31 შემთხვევაში, მათგან ექსტერნალური ტიპი აღენიშნებოდა 15 გამოკვლეულს (48.4%),

ექსტერნალური და ემოციური ტიპის კომბინაცია – 5–ს (16.1%), ხოლო შერეული ტიპი –1–ს (3.2%). 10 შემთხვევაში კვებითი ქცევის მხრივ დარღვევები არ დაქსირდა. იხ. დიაგრამა 2.

დიაგრამა

2

კვებითი ქცევის დარღვევის ტიპები გამოკვლეულ კონტინგენტში (n=135)



მიღებული შედეგებით კვებითი ქცევის დარღვევის ექსტერნალური ტიპი ჭარბობდა საკონტროლო ჯგუფში (48.4%). სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში ექსტერნალური კვებითი ქცევა გვხვდებოდა, როგორც იზოლირებულად, ისე კვებითი ქცევის დარღვევის სხვა ტიპებთან კომბინაციაში, კვების ემოციური ტიპის დარღვევასთან (37,8%) ან ემოციურ და შეზღუდულ ტიპებთან ერთად (21.6%). ძირითად ჯგუფში პრევალირებდა კვებითი ქცევის დარღვევის ორი ან სამი ტიპის კომბინაცია. ემოციური კვებითი ქცევის დარღვევის ყველაზე გავრცელებული ფორმა კომპულსიური ჰიპერფაგია აღენიშნებოდა პაციენტების 25%-ს, ხოლო ღამის კვების სინდრომი, დამახასიათებელი ღამის ბულიმიით და ძილის დარღვევით – 10 %-ს.

მიღებული შედეგები დასტურდება ლიტერატურული მონაცემებით, რომელთა მიხედვით აბდომინალური სიმსუქნით დაავადებულ ქალებში შემთხვევათა 35.6%-ში აღინიშნება კვებითი ქცევის დარღვევის ემოციური ტიპი. რიგ ავტორთა მონაცემებით, კვებითი ქცევის დარღვევები ვლინდება სიმსუქნის მქონე პაციენტების მხოლოდ 60%-ში, სხვა შემთხვევებში დარღვევები ფარულად მიმდინარეობს და განპირობებულია სიმსუქნის

კომორბიდული ნერვულ–ფსიქიკური აშლილობებით (დეპრესია, იპოქონდრია, შფოთვა და სხვა) .

კვებითი ქცევის შესწავლა მოიცავდა აგრეთვე კვების ჯერადობის, ხასიათის და რაციონის შეფასებას. კვებითი ქცევის კომპონენტების შეფარდებითი რისკი (OR) წარმოდგენილია ცხრილში 2

ცხრილი 2

კვებითი ქცევის დარღვევების შეფარდებითი რისკი
გამოკვლეულ კონტინგენტში (n=135)

კვებითი ქცევის დარღვევები	ძირითადი ჯგუფი (n=80)	საკონტროლო ჯგუფი(n=55)	OR	CI	χ^2	P
უპირატესად ნახშირწყლოვანი კვება	67(83.8%)	20(36.6%)	9.019	3.746–22.120	29.91	0.000
უპირატესად ცხიმოვანი კვება	16.(20.0%)	4(7.3%)	3.188	0.920–12.095	3.24	0.702
გაზიანი სასმელების ჭარბი მიღება	35(43.8%)	9(16.4%)	3.975	1.605–10.081	9.92	0.002
ტკბილ საკვებზე გაძლიერებული მოთხოვნა	19(23.8%)	4(7.3%)	3.511	1.038–13.045	4.14	0.042
საუზმის გამოტოვება	65(81.3%)	24 (43.6%)	5.597	2.417–13.131	18.89	0.000
კვების ჯერადობის დარღვევა	69(86.3%)	32 (58.18%)	4.509	1.826–11.305	12.18	0.001
ლამის კვების სინდრომი	25(31.25%)	11 (20.0%)	1.538	0.643–3.729	0.73	0.393

სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში თვალსაჩინო იყო ნახშირწყლოვანი კვების პრევალირება (OR–9.019, CI 3.746–22.120) და საუზმის გამოტოვება (OR–5.597, CI 2.417–13.131). შეფარდებითი რისკის მაღალი მაჩვენებლები დადგინდა აგრეთვე კვების ჯერადობის დარღვევის (OR –4.509, CI 1.826–11.305), ცხიმოვანი საკვების (OR –3.188, CI 0.920–12.095), გაზიანი სასმელების (OR –3.975, CI 1.605–10.081) და ტკბილი საკვების (OR–3.511, CI 1.038–13.045) ჭარბი მიღების შემთხვევებში. სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა ნახშირწყლოვანი კვება (χ^2 – 29.91, P– 0.0001), გაზიანი სასმელების ჭარბი მიღება (χ^2 – 9.92, P– 0.002), ტკბილ საკვებზე გაძლიერებული მოთხოვნა (χ^2 – 4.14, P– 0.042), საუზმის გამოტოვება (χ^2 – 18.89, P– 0.0001) და კვების ჯერადობის დარღვევა (χ^2 – 12.18, P– 0.001).

მავნე ჩვევების მხრივ ყურადსაღები იყო თამბაქოს მოხმარება. სიმსუქნის მქონე პაციენტებში თამბაქოს მოხმარდა 20 პაციენტი (25%), ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 12 (21,8%).

მელატონინის ექსკრეციის რაოდენობრივი მაჩვენებლები განესაზღვრა ძირითადი ჯგუფის 56 პაციენტს და საკონტროლო ჯგუფის 24 პაციენტს. სიმსუქნის მქონე პაციენტებში მელატონინის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 130.6 ± 124.1 ნგ/მლ–ს, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 107.5 ± 103.9 ნგ/მლ–ს, რაც 17%–ით ნაკლები იყო ძირითადი ჯგუფის მონაცემთან შედარებით. ქვევითი დარღვევების დროს მელატონინის რაოდენობრივი მაჩვენებლები ნაჩვენების ცხრილში 3

ცხრილი 3

მელატონინის რაოდენობრივი მაჩვენებლები ქვევითი დარღვევების დროს

მელატონინი (ნგ/მლ)	M	STDEV	MEDIANE	MODE	MAX	MIN
ძირითადი ჯგუფი	130.6	124.1	107.4	125.7	490.1	11.3
საკონტროლო ჯგუფი	107.5	103.9	83.2	83.2	354.9	5.1
ძილის დარღვევა	141.9	133.5	132.1	125.7	490.1	11.3
კვების დარღვევა	136.6	132.2	103.4	125.7	490.1	11.3

მელატონინის დონის დაქვეითება (საშუალო მაჩვენებელი– 32.1 ± 14.1 ნგ/მლ) აღენიშნებოდა 19 პაციენტს, რომელთაც დაუდგინდათ ძილის დარღვევა გვიან დაძინების სახით და ღამის კვების სინდრომის არსებობა. კვლევებით დადგენილია, რომ ღამის კვების სინდრომს, ერთი შეხედვით ფსიქოლოგიურ პრობლემას, რეალურად საფუძვლად უდევს ჰორმონული ცვლილებები მელატონინის დონის დაქვეითებისა და კორტიზოლის რაოდენობის მომატების სახით .

საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით მელატონინის სეკრეციის მაჩვენებლების მატება დაფიქსირდა ძილის დარღვევის (141.9 ± 133.5 ნგ/მლ), კვებითი ქცევის დარღვევის (136.6 ± 132.2 ნგ/მლ) მქონე პაციენტებში. ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები განსხვავდება იმ კვლევათა შედეგებიდან, რომელთა მიხედვით ძილის დარღვევის ერთ–ერთ მიზეზად მელატონინის სეკრეციის დეფიციტი განიხილება. ბოლო წლებში ჩატარებულ

კვლევების მიხედვით, მელატონინის ჰიპერსეკრეცია გამოვლინდა სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობების, მათ შორის კლიმაქსური სინდრომის, ღამის ჰიპერტენზიის, საშვილოსნოსა და საკვერცხეების ჰიპერპლასტიური პროცესების დროს(4). ავტორთა მონაცემებით ჰიპერმელატონინემია ამ შემთხვევებში კორელაციაში იყო ნეიროვეგეტატიურ და მეტაბოლურ დარღვევებთან და მნიშვნელოვნად ართულებდა ძირითადი დაავადების მიმდინარეობას.

ჩვენს მასალაზე, მელატონინის სეკრეციის მატება განსაკუთრებით ნათლად გამოვლინდა პაციენტებში, რომელთაც სიმსუქნის გარდა აღნიშნებოდათ ქცევითი დარღვევის სარწმუნო ცვლილებები (კვების ქცევის და ძილის რეჟიმის დარღვევა) ვფიქრობთ აღნიშნული ჰიპოთეზა საჭიროებს შემდგომ შესწავლას, მელატონინთან ერთად ლეპტინისა და კორტიზოლის რაოდენობრივი ცვლილებების განსაზღვრას და ერთობლივ შეფასებას, რაც მნიშვნელოვანი იქნება არა მარტო სამეცნიერო თვალთახედვით, არამედ ისეთი რთული სამედიცინო პრობლემის გადასაჭრელად, როგორსაც წარმოადგენს სიმსუქნე ახალგაზრდა ასაკში.

თავი VI. მეტაბოლური დარღვევები სიმსუქნით დაავადებულ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

სიმსუქნის მზარდ გავრცელებასთან ერთად აქტუალური ხდება მასთან ასოცირებული მეტაბოლური დარღვევების პრობლემა. სიმსუქნე წარმოადგენს მნიშვნელოვან რისკის ფაქტორს ისეთი დაავადებების განვითარებაში, როგორცაა არტერიული ჰიპერტენზია (17%), მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტი (44%), ათეროსკლეროზი, გულის იშემიური დაავადება(23%) და ონკოლოგიური პათოლოგია (7–41%)(6,8,13). მეტაბოლური დარღვევების თვალსაზრისით განსაკუთრებულ საფრთხეს წარმოადგენს აბდომინალური სიმსუქნე, რომლის პრევალენტობის ზრდა ფიქსირდება ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, განსაკუთრებით რეპროდუქციულ ასაკში (32, 39,168) .

უკანასკნელი წლებში, მკვლევართა ინტერესს იმსახურებს მელატონინის კავშირი სიმსუქნესა და ზოგადად მეტაბოლურ დარღვევებთან (20). დადგინდა, რომ მელატონინისა

და მისი რეცეპტორების ურთიერთქმედების დარღვევა იწვევს ინსულინრეზისტენტობას, აბდომინალურ გაცხიმოვნებას, არტერიულ ჰიპერტენზიას, ლიპიდური და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევას (53,142). დებულება დასტურდება არა მარტო მეტაბოლური დარღვევების ცალკეული კომპონენტის ფორმირების რისკის თვალსაზრისით, არამედ თავად მეტაბოლური სინდრომის განვითარების მაღალი სუბარული რისკით პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ მელატონინის მეტაბოლიტების ექსკრეციის დარღვევა.

აღნიშნულიდან გამომდინარე კვლევის ერთ–ერთ ამოცანას შეადგენდა მეტაბოლური დარღვევების დროს მელატონინის სეკრეციის თავისებურებების შესწავლა სიმსუქნით დაავადებულ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

კლინიკურ კვლევაში ჩაერთო 80 აბდომინალური სიმსუქნის მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალი (ძირითადი ჯგუფი) და 55 პირობითად ჯანმრთელი ქალი (საკონტროლო ჯგუფი). ჯგუფების ფორმირების დროს გათვალისწინებული იქნა შემდეგი ფაქტორები ასაკი, სამეანო ანამნეზი, პრემორბიდული ფონი, ძირითადი დაავადების სიმძიმე, ხანგრძლიობა და მიმდინარეობის თავისებურებები, თანარსებული პათოლოგია, ჩატარებული მკურნალობა და სხვა პროგნოზული მნიშვნელობის ფაქტორები.

პაციენტებს ჩაუტარდა სტანდარტული ზოგადკლინიკური კვლევები. სიმსუქნის მქონე პაციენტებში შესწავლილ იქნა ნახშირწყლოვანი ცვლა გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის სტანდარტული ტესტით. ინსულინრეზისტენტობის გამოსავლენად გამოთვლილი იქნა „სტრუქტურული“ მათემატიკური მოდელები: CARO ინდექსი და ჰომეოსტატური მოდელური შეფასება (Homeostasis Model Assessment) HOMA. CARO ინდექსი გამოითვლებოდა, როგორც უზმოდ გლიკემიის კონცენტრაციის შეფარდება სისხლის შრატში იმუნორეაქტიული ინსულინის ბაზალურ დონესთან. ქსოვილთა ინსულინის მიმართ მგრძნობელობის დაქვეითების კრიტერიუმს წარმოადგენდა CARO ინდექსის მნიშვნელობა <0.33 –ზე. HOMA ინდექსი გამოითვლებოდა ფორმულით (უზმოდ გლიკემია) x (იმუნორეაქტიული ინსულინის ბაზალური დონე) $/2.25$. HOMA ინდექსის 2.7 –ზე მეტი მაჩვენებელი ფასდებოდა, როგორც ინსულინრეზისტენტობის გამოვლინება.

ლიპიდური სპექტრის კვლევა მოიცავდა საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (დსლპ) და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (მსლპ) რაოდენობრივი მაჩვენებლების განსაზღვრას. შესწავლილი იქნა აგრეთვე

ფარისებური ჯირკვლის ჰორმონები, ღვიძლის ფერმენტები (ასპარტატ ამინოსტრანსფერაზა, ალანინ ამინოსტრანსფერაზა). დილის შარდში მელატონინის სულფატი (6–სომტ) განესაზღვრა სულ 80 გამოსაკვლევ პირს, მათგან 56 წარმოადგენდა სიმსუქნის მქონე პაციენტს, ხოლო 24 – პირობითად ჯანმრთელ ქალს. პაციენტებს ჩაუტარდა ღვიძლის და საკვერცხეების ულტრასონოგრაფიული კვლევა.

სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით (სმი) ჭარბი წონა აღენიშნებოდა 17 პაციენტს (21.3%), I ხარისხის სიმსუქნე – 32 პაციენტს (40%), II ხარისხის სიმსუქნე – 19–ს (23.7%), ხოლო III ხარისხის სიმსუქნე –12–ს (15%) . სიმსუქნის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 7,49±7.04 წელს.

ძირითად ჯგუფში შესწავლილი ანთროპომეტრული მაჩვენებლების მხრივ საშუალო წონა შეადგენდა 94.2±14.9კგ–ს, სიმაღლე–164.4±12.2სმ–ს, წელის გარშემოწერილობა – 99.2±12.6 სმ–ს, ხოლო სმი 33.4±5.23კგ/მ2-ს. საკონტროლო ჯგუფში წონის საშუალო მაჩვენებელი იყო 56.0±5.2კგ, სიმაღლე–166.2±4.6სმ, წელის გარშემოწერილობა – 68,4 ±5.6სმ, ხოლო სმი–20.0±1.8 კგ/მ2.

ჭარბი წონისა და სიმსუქნის სხვადასხვა ხარისხის მქონე პაციენტებში ნახშირწლოვანი ცვლის მდგომარეობა შეისწავლებოდა გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის სტანდარტული ტესტით . იხ. ცხრილი 1.

ცხრილი 1

გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ტესტის მაჩვენებლები და ინსულინის დონე გამოკვლეულ კონტინგენტში (n=80)

მაჩვენებელი	ჭარბი წონა (n=17)	I ხარისხი (n=32)	II ხარისხი (n=19)	III ხარისხი (n=12)	სულ (n=80)	ნორმა
გლუკოზა უზმოდ	87.1±7.5	96.2±11.6	92.1±10.5	89.2±7.2	92.4 ±10.7	< 110 (მგ/დლ)
გლუკოზა 120 წთ. შემდეგ	93.3±12.3	98.9±21.4	93.0±25.6	106.5±20.8	99.2 ±20.2	< 140 (მგ/დლ)
ინსულინი დატვირთვამდე	10.0±3.1	17.5±10.1	15.9±7.2	21.2±9.2	16.20± 8.9	1,1-17,0 μU/ml
ინსულინი დატვირთვის შემდეგ	28.9±13.4	32.2±15.5	30.7±19.1	48.9±33.6	33.7± 20.8	0,7-25 μU/ml

კვლევის შედეგების მიხედვით უზმოდ გლუკოზის მაჩვენებელი შესაძარებელ ჯგუფებში მერყეობდა ნორმის ფარგლებში. ნორმაზე მეტი მაჩვენებელი ანუ ბაზალური გლიკემია აღენიშნებოდა 6 პაციენტს (7,5%), ხოლო დატვირთვის შემდეგ 4 პაციენტს (5,0%). ინსულინი უზმოდ მომატებული ჰქონდა 24 პაციენტს (30%). დატვირთვის შემდეგ ინსულინის საშუალო მაჩვენებელი ყველა ჯგუფში აღემატებოდა ნორმას. ზოგადად ინსულინის დონის მომატება აღენიშნებოდა პაციენტების უმრავლესობას (62.5%). ინსულინის განსაკუთრებით მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა III ხარისხის სიმსუქნის დროს (48.9 ± 33.6).

ინსულინრეზისტენტობა აღენიშნებოდა პაციენტების 61,3%-ს. აღნიშნულს ადასტურებდა ინსულინრეზისტენტობის ინდექსების რაოდენობრივი ცვლილებებიც. გამოკვლეულ კონტინგენტში HOMA IR ინდექსის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 3.71 ± 2.30 -ს, ნორმაზე (<2.7) მეტი მაჩვენებელი აღენიშნებოდა 42 პაციენტს (52.5%). CARO IR ინდექსის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 0.39 ± 0.17 -ს, 25 (31.3%) პაციენტს დაუფიქსირდა ნორმაზე (>0.33) ნაკლები მაჩვენებელი. ინსულინრეზისტენტობასთან სარწმუნოდ კორელირებდა სხეულის მასის ინდექსი ($P=0.038$), პაციენტის წონა ($P=0.045$) და ღვიძლის გაცხიმოვნება ($P=0,001$).

სიმსუქნის მქონე პაციენტებში დეტალურად იქნა შესწავლილი ლიპიდური პროფილი (საერთო ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები, დსლპ, მსლპ) დაავადების ხარისხის გათვალისწინებით. იხ. ცხრილი 2.

ცხრილი 2

ლიპიდური პროფილი გამოკვლეულ კონტინგენტში (n=80)

მაჩვენებელი (მგ/დლ)	ჭარბი წონა (n=17)	I ხარისხი (n=32)	II ხარისხი (n=19)	III ხარისხი (n=12)	სულ (n=80)	ნორმა
საერთო ქოლესტერინი	192.7 ± 24.6	188.9 ± 29.4	191.4 ± 31.7	184.6 ± 24.9	189.7 ± 28.5	<200
ტრიგლიცერიდები	140.9 ± 41.9	116.7 ± 42.1	136.3 ± 51.1	110.3 ± 26.7	125.65 ± 44.2	<150
დსლპ	113.3 ± 18.8	117.4 ± 25.8	111.1 ± 24.2	94.6 ± 17.3	111.6 ± 24.1	<100
მსლპ	48.9 ± 11.2	50.3 ± 9.5	47.8 ± 7.5	49.5 ± 9.1	49.3 ± 9.5	>50

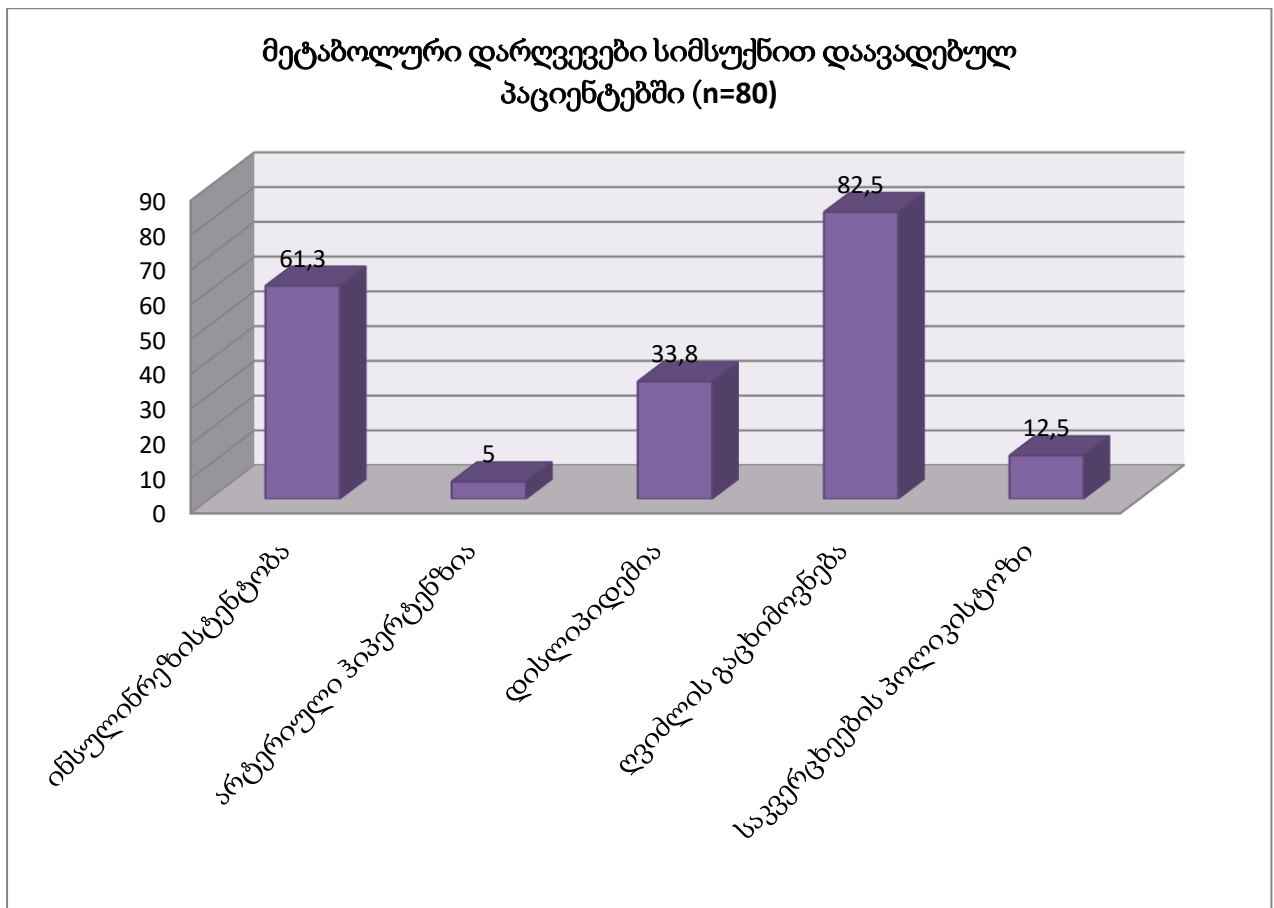
სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ლიპიდური სპექტრის საშუალო მაჩვენებლები მერყეობდა ასაკობრივი ნორმის ფარგლებში. ყურადღებას იპყრობდა მაღალი სიმკვრივის

ლიპოპროტეინების უმნიშვნელო დაქვეითება (49.3 ± 9.5). საერთო ქოლესტერინის მატება (220.5 ± 11.4) აღენიშნებოდა 30 პაციენტს (37.5%), ტრიგლიცერიდების მატება (191.0 ± 39.6) – 18 პაციენტს (22.5%), ხოლო დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების მატება (127.82 ± 16.53) – 48 პაციენტს (60.0%). ათეროგენობის ინდექსის მაჩვენებელი შეადგენდა 2.98 ± 0.9 -ს, რაც შეესაბამებოდა ასაკობრივ ნორმას. ლიპიდური პროფილის შემადგენელი კომპონენტების რაოდენობრივი ცვლილებების საფუძველზე, დისლიპიდემია დაუდგინდა 27 პაციენტს (33.8%). კვლევის პროცესში განსაზღვრული იქნა ათეროგენობის ინდექსი, რომლის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 2.98 ± 0.93 -ს. პაციენტების 33.8%-ს აღენიშნებოდა ათეროგენობის ინდექსის ნორმაზე მეტი მაჩვენებელი (3,2), მათ შორის 12-ს (15%) 4-ზე მეტი, რაც მეტაბოლური დარღვევების სასრებლოდ მეტყველებდა.

ულტრასონოგრაფიული კვლევით ღვიძლის გაცხიმოვნება აღენიშნებოდა 66 პაციენტს (82.5%). მათგან 4-ს (6.1%) მკვეთრი, 11-ს (16.7%) – საშუალო, ხოლო 51-ს (77.2%) – მსუბუქი ხარისხის. ღვიძლის გაცხიმოვნებასთან სარწმუნო კორელაციაში იყო ინსულინრეზისტენტობა ($P=0.001$), სმი ($P=0.013$), საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი ($P=0.046$), ბოლო წლებში განვითარებული სიმსუქნე ($P=0.046$) და ინსულინის მატება უზმოდ ($P=0.011$).

საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომის დიაგნოზისთვის აუცილებელი იყო შემდეგი ორი ან სამი პირობის არსებობა: ოლიგო – და/ან ანოვულაცია; ჰიპერანდროგენიის კლინიკური და/ან ბიოქიმიური ნიშნები; საკვერცხეების პოლიკისტოზის ულტრასონოგრაფიული სურათი. სპკს გამოვლინდა შემთხვევათა 12.5%-ში (10 პაციენტი).

სიმსუქნის მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში გამოვლენილი მეტაბოლური დარღვევების სპექტრი წარმოდგენილია დიაგრამაზე 1.



ჩვენს მასალაზე, სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში განსაკუთრებით მაღალი ხვედრითი წილით იყო წარმოდგენილი ინსულინრეზისტენტობა (61.3%) და ღვიძლის გაცხიმოვნება (82.5%). დისლიპიდემია გამოუვლინდა 33.8%-ს, ხოლო საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი –12.5%-ს. 33 პაციენტს ინსულინრეზისტენტობასთან ერთად აღენიშნებოდა ღვიძლის გაცხიმოვნება (41.3%), ხოლო 9 პაციენტს ღვიძლის გაცხიმოვნებისა და დისლიპიდემიის კომბინაცია (11.3%). ზოგადად ორი მეტაბოლური დარღვევის კომბინაცია ჰქონდა 42 პაციენტს (52.5%), ხოლო სამი მეტაბოლური დარღვევის კომბინაცია –12-ს(15.0%). შედარებით დაბალი პროცენტული მაჩვენებლებით იყო წარმოდგენილი არტერიული ჰიპერტენზია (5%). შესადარებელ საკონტროლო ჯგუფში არტერიული ჰიპერტენზია, ღვიძლის გაცხიმოვნება და საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი არც ერთ შემთხვევაში არ დაფიქსირდა.

ამრიგად, კვლევამ გამოავლინა მეტაბოლური დარღვევების ორი ან სამი კომპონენტის არსებობა სიმსუქნით დაავადებულ რეპროდუქციულ ასაკის ქალებში, მეტწილად წარმოდგენილი ინსულინრეზისტენტობის (61.3%), ღვიძლის გაცხიმოვნების (82.5%) და დისლიპიდემიის (33.8%) სახით. აღნიშნული კონტინგენტი შეიძლება განვიხილოთ, როგორც

რისკის ჯგუფი ათეროსკლეროზისა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადების ფორმირების თვალსაზრისით. კვლევის შედეგებით დადასტურდა, რომ აბდომინალური ანუ ვისცერალური სიმსუქნე წარმოადგენს მეტაბოლური დარღვევების, კერძოდ კი ინსულინრეზისტენტობის გამწვავებ მექანიზმს, რაც განსაზღვრავს აბდომინალური სიმსუქნის დროს ათეროსკლეროზის, მეტაბოლურად შეჭიდული ლიპიდურ-ტრანსპორტული სისტემის, ნახშირწყლების ცვლის და ჰემოსტაზის დარღვევების განვითარების მაღალ რისკს (24).

კვლევის შედეგების ლოგიკურ გაგრძელებას წარმოადგენდა კორელაციური ანალიზი, რომლის მიხედვით სიმსუქნის ხანგრძლივობისა და აბდომინალური გაცხიმოვნების განვითარებასთან ერთად მატულობს პოსტპრანდიალური დისლიპიდემია. დისლიპიდემიასთან სარწმუნოდ კორელირებდა სიმსუქნის ხანგრძლივობა 10 წელზე მეტი ($P=0.027$), მიოკარდის ინფარქტით ($P=0.005$) და ინსულტით ($P=0.024$) შემკვიდრულ დატვირთვა, ცხიმინი საკვების ჭარბი მიღება ($P=0.019$) და კვების ჯერადობის დარღვევა ($P=0.045$). აბდომინალური სიმსუქნის დროს, ცხიმების ჭარბი აკუმულაციისა და ცხიმოვანი მჟავების დონის მატების გამო, იზრდება ტრიგლიცერიდებისა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების სინთეზი რაც განაპირობებს ლიპიდური სპექტრისა და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევებს(12,24).

სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების პათოლოგიური ძვრები არ გამოვლინდა. თირეოტროპული ჰორმონის (2.8 ± 2.4 მ.ერთ/ლ) და თავისუფალი თიროქსინის (1.1 ± 0.2 პმოლ/ლ) მაჩვენებლები შეესაბამებოდა ნორმას. ასევე ნორმის ფარგლებში მერყეობდა ღვიძლის ფერმენტების რაოდენობრივი მონაცემები: ალანინ ამინოტრანსფერაზას საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა -21.4 ± 8.7 -ს, ხოლო ასპარტატ ამინოტრანსფერაზას -29.9 ± 15.3 -ს.

მელატონინის რაოდენობრივი მაჩვენებლები წარმოდგენილია ცხრილში 3.

ცხრილი 3

მელატონინის რაოდენობრივი მაჩვენებლები
გამოკვლევულ კონტინენტში

მელატონინი (ნგ/მლ)	M	STDEV	MEDIANE	MODE	MAX	MIN
ძირითადი ჯგუფი	130.6	124.1	107.4	125.7	490.1	11.3
საკონტროლო ჯგუფი	107.5	103.9	83.2	83.2	354.9	5.1
ინსულინრეზისტენტობა	144.7	134.9	117.0	125.7	490	12.4
ღვიძლის გაცხიმოვნება	132.5	124.4	102.33	133.70	490.1	11.3
დისლიპიდემია	77.8	43.8	75.8	75.8	139.6	13.6

მელატონინის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 130.6 ± 124.1 ნგ/მლ–ს, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 107.5 ± 103.9 ნგ/მლ–ს. მელატონინის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი აღინიშნა ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში (144.7 ± 134.9 ნგ/მლ), ამავე ჯგუფში შესაბამისად მაღალი იყო მედიანის (117) და ყველაზე ხშირად შემხვედრი რიცხვის ანუ მოდის მაჩვენებელი (125.7). ღვიძლის გაცხიმოვნების მქონე პაციენტებში მელატონინის მეტაბოლიტის 6–სომტ ექსკრეციის მაჩვენებელი უმნიშვნელოდ მეტი (132.5 ± 124.4 ნგ/მლ) იყო, ვიდრე ზოგადად ჯგუფობრივი საშუალო მაჩვენებელი. რაც შეეხება დისლიპიდემიის მქონე პაციენტებს, აღსანიშნავია, რომ ამ ჯგუფში დაფიქსირებული მელატონინის დონე (77.8 ± 43.8), საგრძნობლად დაბალი იყო ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები.

მელატონინის სეკრეციის რაოდენობრივ ცვლილებებთან სარწმუნო კორელაციაში იყო პაციენტის ასაკი ($P=0.022$) და არარაციონალური კვება, კერძოდ ნახშირწყლების ჭარბი მიღება ($P=0.051$).

ამრიგად, ჩვენი კვლევის შედეგები მეტყველებს სიმსუქნის და სხვა მეტაბოლური დარღვევების დროს მელატონინის სეკრეციის ცვლილებების არერთგვაროვანი ხასიათის შესახებ, უპირატესად ჰიპერსეკრეციის პრევალირებით. მიღებული შედეგები საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ მიზეზ–შედეგობრივი კავშირი მელატონინის სეკრეციის ცვლილებებსა და პოლიმეტაბოლურ დარღვევებს შორის, რაც მნიშვნელოვანია სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში მეტაბოლური სინდრომის დროული გამოვლენის თვალსაზრისით.

თავი VIII. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

სიმსუქნის გავრცელების მზარდი ტემპები, განსხვავებული ინტენსივობა სხვადასხვა პოპულაციებს შორის, ადრეულ ასაკში ფორმირების და ჰიპოდიაგნოსტიკის მაღალი სიხშირე, შესაძლო მეტაბოლური გართულებების მრავალფეროვნება, მიზეზობრივი ფაქტორების დაუზუსტებელი სიმრავლე, სხვადასხვა პოპულაციებსა და თვით პოპულაციების შიგნით კვების კულტურის და რეჟიმის მრავალფეროვნება, ქცევითი ფაქტორების განსხვავებულობა განსაზღვრავს რეპროდუქციულ ასაკში სიმსუქნის კლინიკური მიმდინარეობის ფორმირებაში მონაწილე რისკის ფაქტორების და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მნიშვნელობის შესწავლის აქტუალობას.

კვლევის მიზანს შეადგენდა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში სიმსუქნის კლინიკური მიმდინარეობისა და მელატონინის სეკრეციის თავისებურებების შესწავლა, კომორბიდული მეტაბოლური და ქცევითი დარღვევების გამოვლენა და მელატონინის რაოდენობრივ ცვლილებებთან კორელაციის შეფასება.

დასახული მიზნის მისაღწევად ჩატარდა ერთმომენტიანი, ღია კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა. კლინიკაში მომართვიანობის საფუძველზე, შემთხვევითი შერჩევის გარეშე, ჩართვისა და გამორთვის კრიტერიუმების გათვალისწინებით კვლევაში ჩაერთო 135 რეპროდუქციული ასაკის (16-დან 35 წლამდე) ქალი.

ძირითად ჯგუფში გაერთიანდა ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე 80 პაციენტი (სმი 25–39.9 კგ/მ²), ხოლო საკონტროლო ჯგუფში – 55 ნორმოსტენული აღნაგობის, პირობითად ჯანმრთელი ქალი (სმი 20,0–24,9 კგ/მ²). სიმსუქნის დიაგნოზის ვერიფიცირება წარმოებდა ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის რეკომენდაციებზე დაფუძნებული გაიდლაინის მიხედვით.

კვლევის პროცესში პაციენტებს ჩაუტარდათ სტანდარტული გამოკვლევები. შესწავლილი იქნა ანთროპომეტრული მონაცემები, დემოგრაფიული და სოციალურ–ჰიგიენურ მაჩვენებლები, სომატური პათოლოგიით მემკვიდრული დატვირთვის ხარისხი, თანმხლები ქრონიკული დაავადებები, კომორბიდული დარღვევები და სხვა. დეტალურად იქნა შესწავლილი სუბიექტური ჩივილები, ობიექტური მონაცემები (სიმსუქნის ტიპი, სტიგმები, ჰირსუტიზმი, სტრიაეები, მუცლის მტკივნეული პალპაცია, მოძრაობის შეზღუდვა

თემოს არეში და სხვა). პაციენტებს ჩაუტარდათ ღვიძლის და საკვერცხეების ულტრასონოგრაფიული კვლევა. ლაბორატორიული კვლევები მოიცავდა ნახშირწლოვანი ცვლის, ლიპიდური პროფილის, ფარისებური ჯირკვლის ჰორმონების და ღვიძლის ფერმენტების რაოდენობრივი მაჩვენებლების განსაზღვრას; მელატონინის მეტაბოლიტის–მელატონინ სულფატის (6-სომტ) ექსკრეცია განისაზღვრა იმუნოფერმენტული მეთოდით. ინსულინრეზისტენტობის გამოსავლენად გამოთვლილი იქნა CARO და HOMA ინდექსები.

განსაზღვრული იქნა აგრეთვე ათეროგენობის ინდექსი. რომლის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 2.98 ± 0.93 -ს. 27 პაციენტს აღენიშნებოდა ნორმაზე (3,2) მეტი მაჩვენებელი (33.8%), მათ შორის 12-ს (15%) 4-ზე მეტი, რაც მეტაბოლური დარღვევების სასარგებლოდ მეტყველებდა.

ქცევითი დარღვევების (ძილი, კვება) შესწავლა განხორციელდა ერთმომენტიანი კვლევით. ძილის რეჟიმისა და ხარისხის შესწავლა ითვალისწინებდა პაციენტის სუბიექტურ ჩივილებს, ინსომნიის სინდრომოლოგიური დიაგნოზის კრიტერიუმებს და პიტსბურგის ძილის კითხვარის მონაცემებს. კვებითი ქცევითი დარღვევის ტიპის განისაზღვრა ჰოლანდიური კითხვარის (DEBQ) მიხედვით.

შესადარებელ ჯგუფებში მიღებული მონაცემები დამუშავდა სტანდარტული სტატისტიკური ანალიზის მეთოდებით. რაოდენობრივი მაჩვენებლების მიმართ განსაზღვრული იქნა შანსების თანაფარდობა (OR), 95%-იანი სანდოობის ინტერვალით (CI).

გამოკვლევულთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 29.7 ± 5.01 წელს. განათლების, სოციალური სტატუსის, საყოფაცხოვრებო და ოჯახური პირობების მხრივ ჯგუფებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა. ანამნეზში მენარხეს დარღვევა, აბორტებისა და ორსულობების რაოდენობის მხრივ სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირდა.

სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 7.49 ± 7.04 წელს. სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით ჭარბი წონა აღენიშნებოდა 21.3%-ს I ხარისხის სიმსუქნე – 40%-ს, II ხარისხის სიმსუქნე – 23.7%-ს, ხოლო III ხარისხის სიმსუქნე – 15%-ს.

სომატური დაავადებებით მემკვიდრული დატვირთვის შესწავლამ გამოავლინა, რომ სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში ჭარბობდა მიოკარდის ინფარქტით (OR–1.304, CI 0.554–3.092) და სიმსუქნით მემკვიდრული დატვირთვა (OR–4.000, CI 1.698–9.581). სიმსუქნით მემკვიდრული დატვირთვის მაღალი მაჩვენებლები მიუთითებს არა მარტო

გენეტიკურ წინასწარგანწყობაზე, არამედ კვების რეჟიმის, რაციონის და ზოგადად ცხოვრების წესის ოჯახურ თავისებურებებზე, რაც გენეტიკური პროგრამის რეალიზაციას უწყობს ხელს.

თანარსებული სომატური დაავადებების მხრივ სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში მაღალი ხვედრითი წილით იყო წარმოდგენილი ალერგიული პათოლოგია (OR=2.292, CI 0.936–5.710), ძვალ-სახსროვანი სისტემის დაავადებები (OR=2.396, CI 1.065–5.444), ვეგეტოდისტონია (OR=2.074, CI 0.932–4.655) და გასტროენტეროლოგიური დაავადებები (OR=1.137, CI 0.493–2.639). აღსანიშნავია, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ჰირსუტიზმი საგრძნობლად მეტი იყო სიმსუქნით დაავადებულ ქალებში (OR=7.151, CI 1.481–47.11). ჰირსუტიზმი ამ შემთხვევებში უკავშირდება საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომს რომელიც სიმსუქნეს, ჰიპერანდროგენემიას, ამენორეას და კანის პაპილარულ პიგმენტურ დისტროფიას აერთიანებს.

სუბიექტური ჩივილების მხრივ, სიმსუქნის დროს 43.8%-ს აღენიშნებოდა გულის აჩქარება (OR =9.917, CI 3.039– 3.582), 41.3%-ს –ასთენია (OR – 3.702, CI 1.083–13.88), 33.8%-ს თავის ტკივილი (OR –1.492, CI 0.652– 3.439), 43.8%-ს ფრჩხილების მტვრევალობა (OR – 1.361, CI 0.634–2.930), 48.8%-ს კიდურების დაბუჟება (OR – 4.280 CI 1.778–10.51) და 33.0%-ს ყაზობა (OR=3.493, CI 0,423–9.753). ამავე შემთხვევებში დაფიქსირდა სტატისტიკურად სარწმუნო χ^2 და P.

ნახშირწლოვანი ცვლის კვლევის შედეგების მიხედვით ბაზალური ჰიპერგლიკემია აღენიშნებოდა 7,5%-ს, ხოლო დატვირთვის შემდეგ 5,0%-ს. ინსულინი უზმოდ მომატებული ჰქონდა 30%-ს, ხოლო დატვირთვის შემდეგ ინსულინის დონის მომატება აღენიშნებოდა პაციენტების უმრავლესობას (62.5%). ინსულინის განსაკუთრებით მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა III ხარისხის სიმსუქნის დროს (48.9 ± 33.6). ინსულინრეზისტენტობა აღენიშნებოდა პაციენტების 61,3%-ს. HOMA IR ინდექსის ნორმაზე მეტი მაჩვენებელი (3.71 ± 2.30) აღენიშნებოდა 52.5%-ს, ხოლო CARO IR ინდექსის ნორმაზე ნაკლები მაჩვენებელი 31.3%-ს, რაც ასევე მეტყველებდა ინსულინრეზისტენტობის სასარგებლოდ.

ინსულინრეზისტენტობასთან სარწმუნოდ კორელირებდა სხეულის მასის ინდექსი ($P=0.038$), პაციენტის წონა ($P=0.045$) და ღვიძლის გაცხიმოვნება ($P=0,001$). ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში მელატონინის დონე აღწევდა 144.7 ± 134.9 ნგ/მლ–ს.

ალიმენტური სიმსუქნის დროს ცხიმების ჭარბი აკუმულაცია, ცხიმოვანი და ნახშირწყლოვანი ცვლის ინტენსიფიკაცია მჭიდროდ არის დაკავშირებული თავისუფალ რადიკალურ ჟანგვასთან. სიმსუქნე ხასიათდება არა მარტო ცხიმის ჭარბი დაგროვებით, არამედ ცხიმოვანი ქსოვილის ფუნქციური აქტივობის დარღვევით, ციტოკინებისა და ადიპოკინების დისრეგულარული გამომუშავებით, ოქსიდაციური სტრესის განვითარებით, ანთებითი სასიგნალო გზების გააქტიურებით, რაც განაპირობებს სხვადასხვა გართულებების მათ შორის მეტაბოლური დარღვევების ცენტრალური რგოლის, ინსულინრეზისტენტობის განვითარებას.

ლიპიდური სპექტრის მხრივ საერთო ქოლესტერინის დონის მატება (220.5 ± 11.4 მგ/დლ), აღენიშნებოდა 37.5%-ს, ტრიგლიცერიდების მატება (191.0 ± 39.6 მგ/დლ)–22.5%-ს, ხოლო დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების მატება (127.82 ± 16.53 მგ/დლ)– 60.0%. დისლიპიდემია დაუდგინდა 33.8%-ს. დისლიპიდემიასთან სარწმუნოდ კორელირებდა სიმსუქნის ხანგრძლივობა 10 წელზე მეტი ($P=0.027$), მიოკარდის ინფარქტით ($P=0.005$) და ინსულტით ($P=0.024$) შემკვიდრული დატვირთვა, ცხიმოვანი საკვების ჭარბი მიღება ($P=0.019$) და კვების ჯერადობის დარღვევა ($P=0.045$). ათეროგენობის ინდექსის მაჩვენებელი შეადგენდა 2.98 ± 0.9 -ს, რაც შეესაბამებოდა ასაკობრივ ნორმას. აბდომინალური სიმსუქნის დროს, ცხიმების ჭარბი აკუმულაციისა და ცხიმოვანი მჟავების დონის მატების გამო, იზრდება ტრიგლიცერიდებისა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების სინთეზი, რაც განაპირობებს ლიპიდური სპექტრისა და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევებს (87,104).

ულტრასონოგრაფიული კვლევით ღვიძლის გაცხიმოვნება აღენიშნებოდა 82.5%-ს. ღვიძლის გაცხიმოვნებასთან სარწმუნო კორელაციაში იყო ინსულინრეზისტენტობა ($P=0.001$), სმი ($P=0.013$), საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი ($P=0.046$), ბოლო წლებში განვითარებული სიმსუქნე ($P=0.046$) და ინსულინის მატება უზმოდ ($P=0.011$).

საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი გამოვლინდა შემთხვევათა 12.5%-ში. ლიტერატურული მონაცემებით, სიმსუქნით დაავადებულ ქალთა 35–60%-ში ვითარდება პოლიკისტოზური საკვერცხეები, რაც განპირობებულია ჰიპოთალამურ–ჰიპოფიზარული დისფუნქციით და ანდროგენების ჰიპერპროდუქციით თირკმელზედა ჯირკვალსა და საკვერცხეებში(3).

კვლევის ერთ–ერთ ძირითად ამოცანას შეადგენდა მელატონინის სეკრეციის თავისებურებების შესწავლა. ცნობილია, რომ მელატონინის პროდუქციის დარღვევა

შესაძლოა გახდეს სხვადასხვა დაავადების განვითარების მიზეზი. ბიორითმოლოგიის პოზიციიდან სიმსუქნე რეპროდუქციულ ასაკში წარმოადგენს ქალის ორგანიზმის დეზადაპტაციური მდგომარეობის კლინიკურ გამოხატულებას, რაც მოითხოვს ორგანიზმის ადაპტაციური სისტემების აქტივობის მატებას. აქედან გამომდინარე მელატონინის როლის შესწავლა ინტერესს წარმოადგენდა, როგორც სამეცნიერო ისე, კლინიკური პრაქტიკის თვალსაზრისით.

სიმსუქნის მქონე პაციენტებში მელატონინის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 130.6 ± 124.1 ნგ/მლ–ს, რაც 17%-თ ადემატებოდა პირობითად ჯანმრთელ რეპროდუქციული ასაკის ქალთა მონაცემებს (107.5 ± 103.9). საშუალო მონაცემებთან შედარებით მელატონინის დონის დაქვეითება (32.1 ± 14.1 ნგ/მლ) აღენიშნებოდა ძირითადი ჯგუფის 26.8%-ს და საკონტროლო ჯგუფის 29.4%-ს. პრაქტიკულად ორივე ჯგუფში გამოვლინდა საკმაოდ ფართო დიაპაზონი მელატონინის მაქსიმალურ და მინიმალურ მონაცემებს შორის და მელატონინის ცვლილებების არაერთგვაროვანი ხასიათი.

სიმსუქნის მქონე პაციენტებში, მელატონინის სეკრეციის რაოდენობრივ ცვლილებებთან სარწმუნო კორელაციაში იყო მიოკარდის ინფარქტით მემკვიდრული დატვირთვა ($P=0.030$), არარაციონალური კვება, კერძოდ ნახშირწყლების ჭარბი მიღება ($P=0.051$), პაციენტის ასაკი ($P=0.022$), საკვერცხეების ზომის მატება ($P=0.050$); საკონტროლო ჯგუფში – მიოკარდის ინფარქტით მემკვიდრულ დატვირთვა ($P=0.029$) და ნახშირწყლების ჭარბი მიღება ($P=0.012$)

ჩვენი კვლევით გამოვლინდა მელატონინის ჰიპერსეკრეცია, რაც სიმსუქნის დროს ცირკადული რეგულაციის დარღვევის სასარგებლოდ მეტყველებდა. სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში მელატონინის დამის ექსკრეციის მომატება მიუთითებს იმ ფაქტზე, რომ ფუნქციური დარღვევების სტადიაზე ხდება ორგანიზმის კომპენსატორული მექანიზმების, მათ შორის მელატონინური სისტემის გააქტიურება, სარეზერვო შესაძლებლობების შემდგომი გამოფიტვით სომატური პათოლოგიის ფორმირების სტადიაზე. არსებობს მოსაზრება სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის დროს მელატონინის ჰიპერსეკრეციის შესახებ (10, 33). აბდომინალური სიმსუქნის დროს მელატონინის სეკრეციის გაძლიერება შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ჰიპერლეპტინემიასთან, რომელიც არეგულირებს დანაყრების გრძნობას ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური და დორსომედიალური ბირთვების დონეზე (18). ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულური ბირთვების სტიმულაცია იწვევს სიმპატიკური სისტემის

(თირკმლების, თირკმელზედა ჯირკვლის და ვისცერალური ნერვების) აქტივაციას და კატექოლამინების (ნორადრენალინის), პროლაქტინისა და მელატონინის სეკრეციის გაძლიერებას.

მელატონინის სეკრეციის ცვლილებას ავტორები უკავშირებენ ჰიპოთალამუსის მონოამინების ზემოქმედების შეცვლას: დოფამინის დამთრგუნველ და სეროტონინის მასტიმულირებელ გავლენას, რაც შესაძლოა გარკვეულ როლს ასრულებდეს სიმსუქნის და ზოგადად მეტაბოლური დარღვევების პათოგენეზში. ჩვენს მასალაზე, დღიურ შარდში მელატონინის დონის მომატებასა და სიმსუქნის მიმდინარეობას შორის უარყოფითი კორელაციის მიუხედავად ლიპიდური ცვლა ხასიათდებოდა გამოხატული გადახრით ათეროგენობის მხარეს (20).

მელატონინის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი აღინიშნა ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში (144.7 ± 134.9 ნგ/მლ). ღვიძლის გაცხიმოვნების მქონე პაციენტებში მელატონინის მეტაბოლიტის 6-სომტ ექსკრეციის მაჩვენებელი უმნიშვნელოდ მეტი (132.5 ± 124.4 ნგ/მლ) იყო, ვიდრე ზოგადად ჯგუფობრივი საშუალო მაჩვენებელი. აღნიშნული ადასტურებს მონაცემებს მეტაბოლური სინდრომის, ღვიძლის გაცხიმოვნების, მეორე ტიპის დიაბეტისა და არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში მელატონინის სეკრეციის ცვლილებების შესახებ.

კვლევის ერთ-ერთ ამოცანას შეადგენდა ქცევითი დარღვევების (ძილი, კვებითი ქცევა) შესწავლა სიმსუქნით დაავადებულ ქალებში. ჩვენს მიერ ჩატარებული ერთმომენტური კლინიკური კვლევის დიზაინი საშუალებას იძლეოდა გამოგვევლინა ქცევითი რისკის ფაქტორები და მათი ხვედრითი წილი სიმსუქნის ფორმირებაში.

ძილის რეჟიმისა და ხარისხის შესწავლამ გამოავლინა, რომ პაციენტების 78% უჩიოდა ძილის დარღვევებს, მათ შორის ჭარბობდა ძილის ხანგრძლივობის შემცირება, ხშირი გამოღვიძებები ღამით, დღის ძილიანობა, ხვრინვა, აპნოეს შეტევები, კომპარული სიზმრები, მშფოთვარე ძილი და სხვა. ძილის დარღვევა 1.5–2-ჯერ უფრო ხშირად გვხვდებოდა სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში, განსაკუთრებით მაღალი იყო ინსომნიის (OR –3.929, CI 1.678–9.301) და დღის ძილიანობის (OR –3.702, CI 1.083–13.88) სიხშირე.

ლიტერატურული მონაცემებით, ინსომნიის პოპულაციური გავრცელების მაჩვენებელი შეადგენს 3,9–22,1%-ს. 10 წლიანი ლონგიტუდინალური კვლევის შედეგებით გამოვლინდა ურთიერთკავშირი ქრონიკულ უძილობას და სიმსუქნეს შორის. ნაჩვენებია, რომ ქრონიკული

ინსომნიით დაავადებულ პაციენტებში სიმსუქნის გავრცელება გაცილებით მაღალია, ვიდრე ძილის დარღვევის გარეშე პირებში (32% და 23% შესაბამისად). აღნიშნულის გამო, ინსომნია განიხილება, როგორც სიმსუქნის კომორბიდული დაავადება (44). ხანმოკლე ძილის ადამიანის წონაზე გავლენის მექანიზმი ბოლომდე გარკვეული არ არის, მაგრამ ვარაუდობენ, რომ ის უკავშირდება პლაზმის ლეპტინისა და გრელინის დონეს ან სიფხიზლის გამო საკვების მიღების გახანგრძლივებულ შესაძლებლობას.

მრავალ კვლევაში ნაჩვენებია ურთიერთკავშირი ძილის ხანგრძლივობას, სიმსუქნესა და ინსულინრეზისტენტობას შორის; დადგენილია აგრეთვე ინსომნიის და ძილის ობსტრუქციული აპნოეს გავლენა მეტაბოლური სინდრომის და გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის ფორმირების რისკზე(31,175). ლონგიტუდინალურ კვლევათა შედეგებით სიმსუქნით დაავადებულ პოპულაციაში ინსომნიის გავრცელების მაჩვენებელი შეადგენს 3,9–22,1%-ს (58,126). ავტორთა აზრით მიზანშეწონილია ძილის დარღვევის ჩართვა მეტაბოლური სინდრომის შემადგენელ კომპონენტებში. აღნიშნული განსაკუთრებით ეხება ობსტრუქციული აპნოეს სინდრომს, რომელიც სიმსუქნესთან ასოცირებულ ერთ-ერთ სერიოზულ გართულებას წარმოადგენს (125, 128). საყურადღებოა, რომ ლიტერატურული მონაცემებისაგან განსხვავებით, სადაც მელატონინის სეკრეციის დეფიციტი ძილის დარღვევის ერთ-ერთ მიზეზად განიხილება, ჩვენს მასალაზე ძილის დარღვევის დროს გამოვლინდა მელატონინის დონის საგრძნობი მატება (141.9 ± 133.5 ნგ/მლ). ავტორთა ერთი ნაწილი აღნიშნავს მელატონინის სეკრეციის გაძლიერებას ძილის დეფიციტის დროს, ხოლო მეორე ნაწილი იტყობინება მელატონინის დონის უცვლელობის შესახებ, ვფიქრობთ ეს საკითხი შემდგომში ფართომასშტაბიანი კვლევის საგანი უნდა გახდეს.

ძილის დარღვევასთან სარწმუნო კორელაციაში იყო ინსულინრეზისტენტობა ($P=0.003$), ღვიძლის გაცხიმოვნება ($P=0.049$), მშობიარობის შემდგომ განვითარებული სიმსუქნე ($P=0.054$), ინსულინის მატება უზმოდ ($P=0.060$) და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების რაოდენობრივი მაჩვენებლები ($P=0.010$).

კვებითი ქცევის დარღვევის მხრივ, მაღალი ხვედრითი წილით იყო წარმოდგენილი ნახშირწყლოვანი კვების პრევალირება (OR–9.019, CI 3.746–22.120), საუზმის გამოტოვება (OR–5.597, CI 2.417–13.13), კვების ჯერადობის დარღვევის (OR –4.509, CI 1.826–11.305), ცხიმოვანი საკვების (OR –3.188, CI 0.920–12.095), გაზიანი სასმელების (OR–3.975, CI 1.605–10.081) და ტკბილი საკვების (OR–3.511, CI 1.038–13.045) ჭარბი მიღება. მელატონინის

სეკრეციის მაჩვენებელი მაღალი იყო კვებითი ქცევის დარღვევის დროს და შეადგენდა 136.6 ± 132.2 ნგ/მლ–ს. აღნიშნული ადასტურებს, რომ მელატონინის სეკრეციის რაოდენობაზე გავლენას ახდენს არა მარტო განათება–დაბნელების ციკლები და მუშაობა ღამის საათებში, არამედ კვების ხასიათიც. აღსანიშნავია, რომ საკვები პროდუქტები მოქმედებენ, როგორც მელატონინის სინთეზის პროცესის კოფაქტორები და აქტივატორები, მეორეს მხრივ გასათვალისწინებელია, ეგზოგენური მელატონინის შემცველი პროდუქტები (ბოსტნეული, ხილი, მარცვლოვანი კულტურები), რომელთა ბიომეღწევადობა მაღალია და მნიშვნელოვნად ცვლის მელატონინის დონეს (58,89,98).

სიმსუქნისათვის, ისევე როგორც სხვა არაგადამდები დაავადებების პრევენციისა და კონტროლისათვის, დიდი მნიშვნელობა აქვს ადამიანის სიცოცხლის მთელ ციკლს, რომელიც გულისხმობს ჯანსაღ გარემოს, სწორ კვებას და ფიზიკურ აქტივობას მთელი სიცოცხლის მანძილზე. თუ გავითვალისწინებთ, რომ სხეულის სასურველი წონა მნიშვნელოვანი ფაქტორია ჯანსაღი ცხოვრებისათვის, სიცოცხლის მანძილზე ოპტიმალური წონის შენარჩუნება უნდა გახდეს ხარისხიანი ცხოვრების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პირობა.

ამრიგად, ჩვენი კვლევით დადასტურდა, რომ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, სიმსუქნის დროს ადგილი აქვს მელატონინის პროდუქციის მომატებას. მელატონინის ჰიპერპროდუქციის მექანიზმი ბოლომდე გახსნილი არ არის. უკანასკნელი წლების ლიტერატურაში არსებობს რამდენიმე მოსაზრება მელატონინის დონის მატების შესახებ. ღამის სიმპატიკური ჰიპერაქტივაციის პრევალირება მეტაბოლური დარღვევების დროს შესაძლოა წარმოადგენდეს ღამის საათებში 6–სომტ–ის ექსკრეციის გაძლიერების დამატებით ფაქტორს. უნდა ვივარაუდოთ, რომ მელატონინის დღიური რითმის შეცვლა იწვევს აქტივირებული რეცეპტორების რაოდენობის შემცირებას, რაც ამცირებს ჰეპატოციტების და ადიპოციტების მგრძობელობას ინსულინის მიმართ, რადგან ინსულინის მიმართ ნორმალური მგრძობელობა დამოკიდებულია მელატონინის რეცეპტორების უნარზე გააქტიურონ თიროზინკინაზა, რომელიც განსაზღვრავს ინსულინური რეცეპტორების მგრძობელობას. ეს დებულება მტკიცდება არა მარტო მეტაბოლური სინდრომის შემედგენელი ცალკეული კომპონენტების გამოვლინების მაღალი რისკით, არამედ ფორმირებული მეტაბოლური სინდრომის განვითარების მაღალი რისკით მელატონინის მეტაბოლიტების ექსკრეციის დარღვევის მქონე პაციენტებში. აუცილებელია

იმ ფაქტორთა გამოვლენა და კორექცია, რომლებიც არღვევენ მელატონინის სეკრეციას(10,25,101).

მელატონინის სეკრეციის რეგულაციის თავისებურებების და მძლავრი ანტიოქსიდანტური თვისებების გათვალისწინებით, შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ სიმსუქნისა და მეტაბოლური დარღვევების დროს 6-სომტ ექსკრეციის დონის მომატებას საფუძვლად უდევს ვეგეტატიური ნერვული სისტემის მიერ თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვითი პროცესების გააქტიურება. თუ გავითვალისწინებთ ჰიპერსიმპატიკოტონიის მნიშვნელოვან როლს სიმსუქნის და მეტაბოლური დარღვევების პათოგენეზში, აგრეთვე სიმპატიკო-ადრენალური სისტემის მონაწილეობას მელატონინის სეკრეციის რეგულაციაში, უნდა ვივარაუდოთ, რომ სიმსუქნის დროს მელატონინის მატების ერთ-ერთ ხელშემწყობ ფაქტორს წარმოადგენს, სიმპატიკური ჰიპერაქტივაციის ჰუმორულ-მეტაბოლური (პერიფერიული მექანიზმები).

დღემდე დისკუსიის საგნად რჩება ჰიპერმელატონინემიის პათოგენეზური მექანიზმები. არსებობს მოსაზრება სიმსუქნის დროს კომპენსატორული ანტიოქსიდანტური მექანიზმების გააქტიურების შესახებ, რომლის განუყოფელ ნაწილს წარმოადგენს მელატონინის სისტემა (2,4). ცხიმოვანი ქსოვილი, რომელიც ფუნქციონირებს, როგორც დიფუზური ენდოკრინული ჯირკვალი, ხელს უწყობს მთელი რიგი ჰორმონების და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების (ლექტინი, პროლაქტინი, გრელინი) სეკრეციის გაძლიერებას. ვფიქრობთ, რომ მელატონინის ჰიპერსეკრეციაც უნდა განიხილოს ამ ასპექტში.

ჰიპერინსულინემიით და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მაღალი შემცველობით განპირობებული სიმპატიკური ნერვული სისტემის აქტივაცია განაპირობებს არტერიული ჰიპერტენზიის დღელამური პროფილის ცვლილებას, კერძოდ ღამის საათებში არტერიული წნევის ციფრების არასაკმარისად დაქვეითებას. მკვლევართა აზრით მელატონინის სინთეზის და სეკრეციის თავისებურებები, მისი რეცეპტორების ფართო გავრცელება ორგანიზმში, მელატონინის ფიზიოლოგიური ეფექტების მრავალფეროვნება და მძლავრი ანტიოქსიდანტური თვისებები იძლევა ვარაუდის საფუძველს, რომ მეტაბოლური სინდრომის დროს გამოხატული სიმპატიკური აქტივობა და ოქსიდაციური სტრესი ცენტრალურ როლს ასრულებს მელატონინის კომპენსატორული ან ადაპტაციური ხასიათის ჰიპერსეკრეციაში. მელატონინის სეკრეციის ექსკრეციის რაოდენობის მატება შეიძლება განვიხილოთ, როგორც სიმსუქნის დროს ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლური დარღვევების

ერთ–ერთი მარკერი, რომლის სპეციფიურობის დასადგენად სასურველია კვლევების გაგრძელება .

კვლევის შედეგები მეტყველებს, მელატონინის სეკრეციის, როგორც სიმსუქნის ხარისხის და სიმძიმის შესაძლო მარკერის გამოყენების სასარგებლოდ. მელატონინის ჰიპერსეკრეციის შემდგომი შესწავლა, განსაკუთრებით ლეპტინთან და კორტიზოლთან ერთად ინტერესს წარმოადგენს არა მარტო სამეცნიერო ხედვის, არამედ ისეთი რთული სამედიცინო პრობლემის პროფილაქტიკის თვალსაზრისით, როგორსაც წარმოადგენს სიმსუქნე ახალგაზრდა ასაკში.

დასკვნები

1. სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში თანაარსებული სომატური დაავადებების შესწავლამ გამოავლინა, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მაღალი ხვედრითი წილით იყო წარმოდგენილი ალერგიული პათოლოგია (OR=2.292), ძვალ-სახსროვანი სისტემის დაავადებები (OR=2.396), დისცირკულატორული ენცეფალოპათია (OR=2.074), ჰირსუტიზმი (OR=7.151) და გასტროენტეროლოგიური დაავადებები (OR= 1.137).
2. ოჯახური ანამნეზის შესწავლამ გამოავლინა სიმსუქნის მქონე პაციენტებში მიოკარდის ინფარქტით (OR=1.304) და სიმსუქნით მემკვიდრული დატვირთვის (OR=4.000) პრევალირება.
3. სარწმუნო აღმოჩნდა სიმსუქნით მემკვიდრული დატვირთვა (χ^2 – 11.235, P– 0.001).
4. ძილის დარღვევის მხრივ საყურადღებო იყო ინსომნია (OR=3.929), დღის ძილიანობა (OR –3.702) და გვიან დაძინება (OR=2.513). პიტსბურგის კითხვარით ძილის ხარისხის დარღვევა აღენიშნებოდა სიმსუქნის მქონე პაციენტების 60%-ს (ქულათა საშუალო მაჩვენებელი 6.76 ± 3.6), ხოლო საკონტროლო ჯგუფში – 47.3%-ს (ქულათა საშუალო მაჩვენებელი 4.42 ± 1.68).
5. ჰოლანდიური კითხვარის მიხედვით კვებითი ქცევითი დარღვევის ტიპის შესწავლამ გამოავლინა, რომ ნორმოსთენიული აღნაგობის ქალებისგან განსხვავებით, სადაც 48.4%-ში ჭარბობდა კვებითი ქცევის დარღვევის ექსტერნალური ტიპი, სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში უხშირესად აღინიშნებოდა ექსტერნალური ტიპის კომბინაცია ემოციურ (37,8%) ან კვებითი ქცევის დარღვევის შეზღუდულ ტიპთან ერთად (21.6%).
6. კვების რეჟიმის მხრივ, სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში თვალსაჩინო იყო ნახშირწყლოვანი კვების პრევალირება (OR=9.019), საუზმის გამოტოვება (OR=5.597), კვების ჯერადობის დარღვევა (OR –4.509), ცხიმიანი (OR –3.188) და ტკბილი საკვების (OR=3.511) ჭარბი მიღება. კომპულსიური ჰიპერფაგია აღენიშნებოდა პაციენტების 25%-ს, ხოლო ღამის კვების სინდრომი 10 %-ს.
7. სიმსუქნის კომორბიდული მეტაბოლური დარღვევების სპექტრში წარმოდგენილი იყო ინსულინრეზისტენტობა (61.3%), დისლიპიდემია (33.8%) და არტერიული ჰიპერტენზია (5%). ულტრასონოგრაფიული კვლევით ღვიძლის გაცხიმოვნება დაუდგინდა 82.5%-ს,

ხოლო საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი – 12.5%-ს. ორი მეტაბოლური დარღვევის კომბინაცია ჰქონდა 52.5%-ს, ხოლო სამი მეტაბოლური დარღვევის კომბინაცია 15.0%-ს.

8. სიმსუქნის მქონე პაციენტებში გამოვლინდა მელატონინის ჰიპერსეკრეცია: საშუალო მაჩვენებელი (130.6 ± 124.1 ნგ/მლ) 17%-ით, მედიანა (107.4 ნგ/მლ) 22%-ით, ხოლო მოდა (125.7 ნგ/მლ) 34%-ით მეტი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლები. გამოვლინდა ფართო დიაპაზონი მელატონინის მაქსიმალურ და მინიმალურ მონაცემებს შორის (490.1 ნგ/მლ და 11.3 ნგ/მლ შესაბამისად). მელატონინის დონის დაქვეითება (32.1 ± 14.1 ნგ/მლ) აღენიშნებოდა ძირითადი ჯგუფის 26.8%-ს და საკონტროლო ჯგუფის 29.4%-ს.
9. მელატონინის მეტაბოლიტის 6-სომტ ექსკრეციის მაღალი მაჩვენებლები აღინიშნა ინსულინრეზისტენტობის (144.7 ± 134.9 ნგ/მლ), ძილის დარღვევის (141.9 ± 133.5 ნგ/მლ) და კვებითი ქცევის დარღვევის (136.6 ± 132.2 ნგ/მლ) მქონე პაციენტებში. ღვიძლის გაცხიმოვნების დროს მელატონინის დონე (132.5 ± 124.4 ნგ/მლ) უმნიშვნელოდ მეტი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- რუტინულ სამედიცინო პრაქტიკაში 6 სულფატოქსიმელატონინის ექსკრეციის განსაზღვრა ძილის შარდში წარმოადგენს უბრალო და არაინვაზიურ მეთოდს, რომელიც როგორც პროგნოზული მარკერი, შესაძლოა გამოყენებულ იქნას სიმსუქნისა და მეტაბოლური დარღვევების მქონე პაციენტების კომპლექსურ კვლევაში.
- 6 სულფატოქსიმელატონინის ექსკრეციის ანალიზის დროს რეკომენდირებულია გამოყენებულ იქნას პროტოკოლი, რომელიც მიღებული რაოდენობრივი მაჩვენებლების სწორი კლინიკური ინტერპრეტაციის საშუალებას იძლევა.

ლიტერატურა

1. Авдюк Г.А., Киселева Т.В., Серякова М.В., Шоркин Ю.В. Ожирение как фактор риска репродуктивных неудач. Медицина и образование в Сибири. № 4 - 2011 г. 14-16
2. Андрианова О.Л., Камаева Э.Р., Аминова Л.Х., Мирсаева Г.Х., Ибрагимова Л.А., Эффективность лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста. Вестник новых медицинских технологий. Том 9, 4, 2015.
3. Арушанян Э.Б. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных). Проблемы эндокринологии. 2012; 3: 35—40.
4. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология // РМЖ. - 2006. - Т. 14, № 23. - С. 1657-1664.
5. Богослав Ю.П. Структура ожирения у женщин различного возраста. Український журнал дерматології, венерології, косметології № 1, Березень 2008. С. 19-22
6. Бубнова М. Г. Ожирение. Причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции // Consilium medicum 2005, - Т-7. Л 5. - С 409-4 .
7. Бондаренко И.З., Бутрова С.А., Гончаров Н.П., Дедов И.И., Дзгоева Ф.Х., Старостина Е.Г. и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых национальные клинические рекомендации – Ожирение и метаболизм – 2011– № 3 – С. 75-83.
8. Бурчаков Д.И. Суточный ритм секреции и метаболические эффекты мелатонина. Организации: ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России Выпуск: Том 12, № 1 (2015).
9. Бурчаков Д.И. Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы. "Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология" № 1 (5) | 2015.
10. Гарипова Г. Х. Клиническое значение мелатонина в течении и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия. Автореф. дис. канд. мед. наук. Казань 2008 г.
11. Григорян О.Р, Андреева Е.Н. Ожирение и репродуктивная функция. Трудный пациент. номер журнала: август 2011
12. Гриненко Т. Н., Баллюзек М. Ф., Кветная Т. В., Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме Клиническая медицина, № 2, 2012.
13. Датиева В. К., Васенина Е. Е., Левин О. С. Перспективы применения мелатонина в клинической практике//СТПН.2013.№1.(дата обращения: 08.06.2017).
14. Демидова Т.Ю., Прилепская В.В. Современные возможности терапии ожирения. Результаты наблюдательной программы весна. Эффективная фармакотерапия – 2013 – № S5 – С. 62-72.

15. Дедов И.И. Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей, МИА, Москва, 2006.
16. Джериева И.С., Волкова Н.И., Зибарев А.Л. Оксидативный стресс и секреция мелатонина. Журнал Кубанский научный медицинский вестник. Выпуск № 6 / 2011ю
17. Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И. Синдром ночной еды при абдоминальном ожирении – Кубанский научный медицинский вестник – 2011 – № 5 – С. 34-37.
18. Джериева И.С., Рапопорт С.И., Волкова Н.И. Связь между содержанием инсулина, лептина и мелатонина у больных с метаболическим синдромом – Клиническая медицина – 2011 – Т. 89 – № 6 – С. 46-49.
19. Джериева И.С., Волкова Н.И. Роль циркадной системы в развитии метаболических нарушений – Фарматека. 2011 – № 8 – С. 38-41.
20. Джериева И. С., Волкова Н. И., Рапопорт С. И. Мелатонин как регулятор метаболических процессов. Клиническая медицина, № 10, 2012. С. 26-29.
21. Джериева И. С., Волкова Н. И., Рапопорт С. И. Мелатонин и метаболический синдром: существует ли связь? Терапевтический архив 10, 2012
22. Джериева И.С., Волкова Н.И., Кивва В.Н. Углеводный обмен при нарушенной секреции мелатонина – Астраханский медицинский журнал – 2012 – Т. 7 – № 1 – С. 47-51.
23. Джериева И.С., Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Дисбаланс секреции мелатонина как дополнительная причина нарушений углеводного обмена – Кубанский научный медицинский вестник – 2012 – № 1 – С. 36-39
24. Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И. Причинно-следственная связь между депрессией и синдромом ночной еды как предиктором абдоминального ожирения – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2012 – Т. 22 – № 1 – С. 19-22.
25. Ермоленко К.С., Рапопорт С.И., Соловьева А.В. Секреция мелатонина у женщин старшего репродуктивного возраста К клиническая медицина, № 7, 2013
26. Вознесенская, Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Фарматека 2009, 5, 91-94.
27. Заводнов О.П., Закружная М.А., Боташева Т.Л., Авруцкая В.В. О собенности мелатонинового обмена у женщин с различной хронофизиологической и стереофункциональной организацией репродуктивной системы и световая депривация в профилактике климактерического синдрома. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2.;
28. Ермоленко К.С., Рапопорт С.И., Соловьева А.В. Секреция мелатонина у женщин старшего репродуктивного возраста. Клиническая медицина, № 7, 2013

29. Заводнов О. П. Влияние частичной световой депривации на мелатониновый обмен и гормональный статус женщин в перименопаузальном периоде / О. П. Заводнов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – Вып. 1.
30. Камаева И. А. Павлов Д. С., Казьмин А. С. Ожирение как причина нарушения репродуктивной функции. Опубликовано в Молодой учёный №26 (130) декабрь 2016 г.
31. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. и др. Ожирение (инсулинорезистентность) и бесплодие – две стороны одной медали: патогенетические взаимодействия и возможности современной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2015; 17 (4):
32. Карапетян А.Р. Гендерные и возрастные особенности механизмов формирования метаболического синдрома при разных типах первичного ожирения. Автореф. дис. канд. мед. наук Новосибирск - 2015
33. Цветная Т.В., Антропова О.Е., Голубицкая Е.Г., Бурименко Е.И., Мурсалов С.У., Большаков А.А. Уровни мелатонина у пожилых при метаболическом синдроме // геронтология. – 2013. – № 2; URL: gerontology.esrae.ru/ru/2-14 (дата обращения: 21.01.2016).
34. Крапивина Н.А., Артымук Н.В., Тачкова О.А., Костин В.И., Ликстанов М.И. Особенности пищевого поведения и личностно-эмоциональной сферы у женщин репродуктивного возраста с ожирением // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 2. – С. 45-46;
35. Круглова Елена Леонидовна. Эффективность длительного комбинированного лечения пациентов с ожирением и эндокринными нарушениями : диссертация ... кандидата медицинских наук : Москва, 2010.- 91 с.: ил.
36. Костенко Е. В., Маневич Т. М., Разумов Н. А. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний // Лечебное дело. 2013. №2. URL
37. Левин Я.И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга. РМЖ. Неврология и психиатрия. 2008; 26: 1732-4.
38. Маев И.В. Опасная коморбидность: клиническое представление пациента с ожирением // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2014. - №3. С. 58-60.
39. Маркова Т. Н. значение этнических, наследственных, гендерных и гормонально-метаболических факторов в детерминации экзогенно-конституционального ожирения и метаболического синдрома (популяционно-клиническое исследование жителей Чувашской Республики) Москва – 2015.
40. Матюшева Н. Б., Саприна Т. В., Ворожцова И. Н. гормонально-метаболический патоморфоз нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением. Журнал Сибирский медицинский журнал Выпуск № 4-2 / том 26 / 2011.

41. Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике // РМЖ. - 2010. - № 6. - С. 336-342.
42. Морковин Е.И. Влияние курения на экскрецию мелатонина у больных с метаболическим синдромом, 2014 □
43. Мосиичук Л. В. Комплексное гигиеническое обоснование нутриционно - метаболической коррекции избыточной массы тела и ожирения. Автореф. дис. канд. мед. наук. Санкт-петербург – 2013.
44. Полуэктов М. Г., Центерадзе С. Л., Современные представления о синдроме инсомнии с учетом требований Международной классификации расстройств сна и подходы к ее лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(11): 92-97
45. Пинхасов Б.Б. Нарушения пищевого поведения и предпочитаемые рационы питания у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением / Б.Б. Пинхасов, Ю.П. Шорин, В.Г. Селятицкая // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2009. — № 1(52) — С. 80-83.
46. Пинхасов Б. и др. Ожирение и репродуктивные возможности у женщин. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. Том 8, выпуск 2.
47. Пинхасов Б.Б., Патогенетические особенности первичного ожирения и его типов у женщин репродуктивного возраста International journal of endocrinology 8 (40) 2011.
48. Пинхасов Б.Б. Метаболический синдром у женщин с разными типами ожирения / Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая, И.В. Обухов // Вестник НГУ. — 2011. — Т. 9, № 2. — С. 36-43
49. Пинхасов Б. Б., Скосырева Г. А., Шорин Ю. П., Селятицкая В. Г., Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные возможности женщин с ожирением Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. Том 8, выпуск
50. Попов С. С. Клиническая эффективность мелатонина и его воздействие на свободнорадикальный гомеостаз при токсическом поражении печени. Автореф. Воронеж, 2008.
51. Рапопорт С.И., Молчанов А. Е.С. Ю., Голиченков В.А., Бурлакова О.В., Супруненко Е.С., Савченко Метаболический синдром и мелатонин Клиническая медицина, № 11, 2013
52. Салмина-хвостова, О. И. Расстройства пищевого поведения при ожирении (эпидемиологический, клинико-динамический, реабилитационный аспекты) Журнал Вестник психиатрии и психологии Чувашии Выпуск № 5 / 2009 14.00.00 УДК: 61
53. Старостина Е. Г. Ожирение как психосоматическое заболевание. Журнал Ожирение и метаболизм. Выпуск № 3 / 2005.

54. Смирнова В.О., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Недогада С.В. Возможности мелатонина в коррекции симптомов метаболического синдрома. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):61-67.
55. Сметанина С. А. Роль молекулярно-генетических и гормонально-метаболических факторов в формировании метаболического синдрома у женщин с ожирением. Тюмень – 2015
56. Старостина Е.Г. Проблемы лечения пациентов с морбидным ожирением. Ожирение и метаболизм. 2011. – № 1. – С. 57-66.
57. Струева, Н. В. Полуэктов, М. Г. Савельева, Л. В. Мельниченко Ожирение и сон. Ожирение и метаболизм 3,2013.
58. Струева, Н. В. Полуэктов, М. Г. Савельева, Л. В. Мельниченко, Г. А. Кация, Г. В. Гончаров, Н. П. другие авторы. Особенности пищевого поведения, эмоционального состояния и показателей метаболизма у больных ожирением с инсомническими расстройствами. Журнал Ожирение и метаболизм Выпуск №2/2014.
59. Труфакин В.А.,Шурлыгина А.В.Душкин М.И. ,Храпова М.В.,Мичурина С.В.,Мельникова Е.В.,Пантелеева Н.Г., Тендитник М.В. Влияние мелатонина на клеточный состав селезенки и показатели липидного обмена у крыс с алиментарным ожирением.Издание: Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Год издания: 2014
60. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А., Дефицит мелатонина как причина гормонально-метаболических нарушений у мужчин "Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология" Спец (27) | 2015.
61. Шилов А.М.,АвшалумовА.Ш.,СиницинаЕ.Н.,ЕреминаИ.В. Коррекция факторов риска у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией «Русский медицинский журнал», 2011, Том 19, № 2, с. 1-7
62. Чубриева С.Ю. Жировая ткань как эндокринный орган (Обзор литературы) / Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. // Вестн. С.-Петербур. ун-та. Серия 11. Медицина. - 2008. - Вып. 1. - С. 32–43.
63. Agil A, Rosado I, Ruiz R et al. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. J Pineal Res 2012; 52:203–210.
64. Al-Nuaim LA¹.The impact of obesity on reproduction in women. Saudi Med J. 2011 Oct;32(10):993-1002.
65. Allison, K. C., Lundgren, J. D., O'Reardon, J. P. , Geliebter, A., Gluck, M. E., Vinai, P., Mitchell, J. E., Schenck, C. H., Howell, M. J., Crow, S. J., Engel, S., Latzer, Y., Tzischinsky, O., Mahowald, M. W., & Stunkard, A. J. 2010 b, "Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome", Int.J Eat.Disord., vol. 43, no. 3, pp. 241–247

66. Alonso-Vale MI, Andreotti S, Mukai PY et al. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *J Pineal Res* 2008; 45:422–429.
67. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine 2005
68. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2388–94. pmid:23491523. doi: 10.2337/dc12-1971.
69. Barone M.T., Menna-Barreto L. Diabetes and sleep: A complex cause-and-effect relationship. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011;91:129–137.
70. B.Sai Kruthi*, K.Srikari*, K.Aparna*, K.Sowmya Sri*, Dr.V.Venugopal Rao* Study on Obesity in Women An Epidemiological Approach. *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 4, Issue 2, February 2014
71. Bahr I, Muhlbauer E, Schucht H et al. Melatonin stimulates glucagon secretion in vitro and in vivo. *J Pineal Res* 2011; 50:336–344.
72. Barrett P, Bolborea M. Molecular pathways involved in seasonal body weight and reproductive responses governed by melatonin. *J Pineal Res* 2012; 52:376–388.
73. Benloucif S. et al. Measuring melatonin in humans. *J. Clin. Sleep.Med.* 2008; 4 (1): 66—69.
74. Bass J, Turek FW. Sleepless in America: a pathway to obesity and the metabolic syndrome? *Archives of Internal Medicine*. 2005; 165: 15–16.
75. Bonnefont-Rousselot D. Obesity and oxidative stress: potential roles of melatonin as antioxidant and metabolic regulator. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(3):159-68.
76. Boonchaya-anant P¹, Apovian CM. Metabolically healthy obesity--does it exist? *Curr Atheroscler Rep*. 2014 Oct;16(10):441. doi: 10.1007/s11883-014-0441-1.
77. Byeon Y, Park S, Kim YS et al. Light-regulated melatonin biosynthesis in rice during the senescence process in detached leaves. *J Pineal Res* 2012; 53:107–111.
78. Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 28, 193-213.
79. Calvo JR, Gonzalez-Yanes C, Maldonado MD. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review. *J Pineal Res* 2013; 55:103–120.
80. Campos LA, Cipolla-Neto J, Amaral FG et al. The Angiotensin-melatonin axis. *Inter. J Hypertension* 2013; 2013:1–7.
81. Cardinali D, Furio A, Brusco L. Clinical Aspects of Melatonin Intervention in Alzheimer's Disease Progression *Curr Neuropharmacol*. 2010; 8 (3): 218-27.

82. Cardinali D.P., Bernasconi P.A., Reynoso R., Toso C.F., Scacchi P. Melatonin may curtail the metabolic syndrome: Studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:2502–2514.
83. Contreras-Alcantara S, Baba K, Tosini G. Removal of melatonin receptor type 1 induces insulin resistance in the mouse. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:1861–1863.
84. Cipolla-Neto J., Amaral F. G., Afeche S. C., Tan D. X , Reiter R. J. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review *Journal of Pineal Research* Volume 56, Issue 4, pages 371–381, May 2014.
85. Clark A. M., Ledger W., GaUetly C, Tomlinson L., Blancy P., Wang X., Norman R. J. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum. Reprod.* 2007; 10: 2705-12.
86. Chopra SM¹, Misra A, Gulati S, Gupta R. Overweight, obesity and related non-communicable diseases in Asian Indian girls and women. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jul;67(7):688-96. doi: 10.1038/ejcn.2013.70. Epub 2013 Apr 24.
87. Costa RR¹, Lima Alberton C, Tagliari M, Martins Krueel LF. Effects of resistance training on the lipid profile in obese women. *J Sports Med Phys Fitness.* 2011 Mar;51(1):169-77.
88. Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update* 2014. pii: dm060.
89. Chojnacki C, Walecka-Kapica E¹, Błońska A, Winczyk K, Stępień A, Chojnacki J. Serotonin and melatonin secretion in postmenopausal women with eating disorders. *Endokrynol Pol.* 2016;67(3):299-304.
90. Chasens E.R. Understanding sleep in persons with diabetes. *Diabetes Educ.* 2007;33:435–436, 438, 441.
91. Daskalopoulos G, Karkanaki A, Piouka A, Prapas N, Panidis D, Gkeleris P, Athyros VG¹. Excess Metabolic and Cardiovascular Risk is not Manifested in all Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Diagnosis and Treatment. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(6):788-800.
92. Diniz Mde F¹, Beleigoli AM, Ribeiro AL, Vidigal PG, Bensenor IM, Lotufo PA, Duncan BB, Schmidt MI, Barreto SM. Factors associated with metabolically healthy status in obesity, overweight, and normal weight at baseline of ELSA-Brasil. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul;95(27):e4010.
93. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome / Diamanti-Kandarakis E. // *International Journal of Obesity.* – 2007. – Vol. 31. – P. 8 – 13.
94. Eryilmaz OG, Devran A, Sarikaya E, Aksakal FN, Mollamahmutoğlu L, Cicek N. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28: 815-820

95. Fan J¹, Song Y, Chen Y, Hui R, Zhang W. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 3;159(11):758-69. doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
96. Favero G., Stacchiotti A., Castrezzati S., Bonomini F., Albanese M., Rezzani R., Rodella F., Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese (ob/ob) mice *Nutricion Research*, October 2015, Volume 35, Issue 10, Pages 891–900
97. Ferreira DS, Amaral FG, Mesquita CC et al. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring. *PLoS ONE* 2012; 7:e38795
98. Eryilmaz OG, Devran A, Sarikaya E, Aksakal FN, Mollamahmutoğlu L, Cicek N. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28: 815-820 [PMID: 21748445 DOI: 10.1007/s10815-011-9604-y]
99. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J Pineal Res* 2012; 54:245–257.
100. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodriguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A, Quintela AG. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study / *BMC Endocr Disord.* 2013 Oct 16;13:47.
101. Garcia RA, Afeche SC, Scialfa JH et al. Insulin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. *Life Sci* 2008; 82:108–114.
102. Ghosh G, De K, Maity S et al. Melatonin protects against oxidative damage and restores expression of GLUT4 gene in the hyperthyroid rat heart. *J Pineal Res* 2007; 42:71–82.
103. Gulab kanwa, Rahul kabra. A study of association between obesity and lipid profile *International Journal of Research in Applie* Vol. 4, Issue 4, Apr 2016, 69-74
104. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2276–83.
105. Ha E., Yim S.V., Chung J.H. Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C2C12 murine skeletal muscle cells. *J. Pineal. Res.* 2006;41: 67—72.
106. Hatzis G., Ziakas P., Kavantzas N., Triantafyllou A., Sigalas P., Andreadou I., Ioannidis K., Chatzis S., Filis K., Papalampros A., et al. Melatonin attenuates high fat diet-induced fatty liver disease in rats. *World J. Hepatol.* 2013;5:160–169.
107. Hagner-Derengowska M¹, Kałużny K, Kočański B, Hagner W, Borkowska A, Czamara A, Budzyński J. Effects of Nordic Walking and Pilates exercise programs on blood glucose and lipid

- profile in overweight and obese postmenopausal women in an experimental, nonrandomized, open-label, prospective controlled trial. *Menopause*. 2015 Nov;22(11):1215-23
108. Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-Year prospective study. *Sleep*. 2004; 27:
 109. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J*. 2014. Epub 2014/03/29. ehu123 [pii]
 110. Hosseinpanah F¹, Nazeri P¹, Ghareh S², Tohidi M³, Azizi F. Predictors of the incident metabolic syndrome in healthy obese subjects: a decade of follow-up from the Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Mar;68(3):295-9.
 111. Holst-Schumacher I¹, Nuñez-Rivas H, Monge-Rojas R, Barrantes-Santamaría M. Components of the metabolic syndrome among a sample of overweight and obese Costa Rican schoolchildren. *Food Nutr Bull*. 2009 Jun;30(2):161-70.
 112. Hwang YC^{1,2}, Hayashi T³, Fujimoto WY⁴, Kahn SE^{4,5}, Leonetti DL⁶, McNeely MJ⁴, Boyko EJ^{1,4}. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Sep;39(9):1365-70.
 113. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B et al. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* 2011; 121:2133–2141.
 114. James J. Annesi. Relations of Mood and Weight Loss in Formerly Sedentary Obese Women / James J. Annesi, Ann C. Whitaker // *American Journal of Health Behavior*. – 2008. – Vol
 115. Jimenez-Aranda A, Fernandez-Vazquez G, Campos D et al. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res* 2013; 55:416–423.
 116. Jonge L, Zhao X, Mattingly MS, Zuber SM, Piaggi P et al. Poor Sleep Quality and Sleep Apnea Are Associated with Higher Resting Energy Expenditure in Obese Individuals with Short Sleep Duration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2881–2889.
 117. Kitagawa A., Ohta Y., Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J. Pineal. Res*. 2012; 52 (4): 403—13.
 118. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26 (6): 455–60.
 119. Kramer C. K., Zinman B., Retnakaran R. Are Metabolically Healthy Overweight and Obesity Benign Conditions? A Systematic Review and Meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2013; 159 (11): 758–769.
 120. Kilic U, Yilmaz B, Ugur M et al. Evidence that membrane-bound G protein-coupled melatonin receptors MT1 and MT2 are not involved in the neuroprotective effects of melatonin in focal cerebral ischemia. *J Pineal Res* 2012; 52:228–235.

121. Klenov V.E., Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26 (6): 455–60.
122. Knutson K.L., van Cauter E., Zee P., Liu K., Lauderdale D.S. Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) sleep study. *Diabetes Care*. 2011;34:1171–1176.
123. Kunz, D., Mahlberg, R., Muller, C., Tilmann, A., Bes, F. (2004). Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(1), 128-134. doi:10.1210/jc.2002-021057.
124. Lampiao F, Du Plessis SS. Новые разработки влияния мелатонина на репродуктивную функцию. *Word J Obstet Gynecol* 2013; 2 (2): 15-22 Доступно из: URL: <http://www.wjgnet.com/2218-6220/full/v2/i2/15>.
125. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A et al. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett* 2008; 582:142–151
126. Lemoine P, Nir T, Laudon M et al. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007; 16:372-80.
127. Lucassen EA, Rother KI, Cizza G: Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance and obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1264: 110–34.
128. Lallukka T, Haario P, Lahelma E, Rahkonen O. Associations of relative weight with subsequent changes over time in insomnia symptoms: a follow-up study among middle-aged women and men. *Sleep Med*. 2012; 13(10): 1271–9.
129. Leroith D. Pathophysiology of metabolic syndrome: Implications for the cardiometric risks associated with type 2 diabetes. *Am. J. Med. Sci*. 2012; 343 (1): 13—6.
130. Mulder H. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene / H. Mulder (et al.) // *Diabetologia*. –2009. – Vol. 52 (7). – P. 1240–1249.
131. Mahlberg R¹, Tilmann A, Salewski L, Kunz D. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jun;31(5):634-41. Epub 2006 Apr 3.
132. Mahlberg R¹, Kunz D. Melatonin excretion levels and polysomnographic sleep parameters in healthy subjects and patients with sleep-related disturbances. *Sleep Med*. 2007 Aug;8(5):512-6. Epub 2007 Jun
133. Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects) of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled

- analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *The Lancet*, Early Online Publication, 22 November 2013,
134. Melatonin RIA. (2012). Report of Buhmann Laboratories AG, Baselstrasse 55, CH-4124 Schonbuch, Switzerland. Revised 20 Nov. 2012. Retrieved from http://www.buhmannlabs.ch/files/documents/core/Chronobiology/ifu/rk-mel_ifu-ce-121120
 135. Migliori ML, Romanowski A, Simonetta SH et al. Daily variation in melatonin synthesis and arylalkylamine N-acetyltransferase activity in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Pineal Res* 2012; 53:38–46.
 136. Mendes C, Lopes AM, Amaral FG et al. Adaptations of the aging animal to exercise: role of daily supplementation with melatonin. *J Pineal Res* 2013; 55:229–239.
 137. Muhlbauer E, Peschke E. Evidence for the expression of both the MT1- and in addition, the MT2-melatonin receptor, in the rat pancreas, islet and beta-cell. *J Pineal Res* 2007; 42:105–106.
 138. Muhlbauer E, Albrecht E, Hofmann K et al. Melatonin inhibits insulin secretion in rat insulinoma beta-cells (INS-1) heterologously expressing the human melatonin receptor isoform MT2. *J Pineal Res* 2011; 51:361–372.
 139. Mulder H. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene / H. Mulder (et al.) // *Diabetologia*. –2009. – Vol. 52 (7). – P. 1240–1249.
 140. Nduhirabandi F, du Toit EF, Blackhurst D et al. Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity. *J Pineal Res* 2011; 50:171–182.
 141. Nduhirabandi F., du Toit E.F., Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: A tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2012; 205 (2): 209—23
 142. Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2005;27:131–136.
 143. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome /Pernille Fog Svendsen¹, Lisbeth Nilas, Kirsten Norgaard, Jens-Erik Beck Jensen and Sten Hadsbad]// *Human Reproduction*. – 2008. – Vol. 23, Nr. 9. – P. 2113 – 2121.
 144. Orio F¹, Muscogiuri G², Nese C³, Palomba S⁴, Savastano S⁵, Tafuri D⁶, Colarieti G⁷, La Sala G⁴, Colao A², Yildiz BO³. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an uptodate in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Dec;207:214-219.
 145. Olecese J. Melatonin effects on uterine physiology. In: Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, editors. *Melatonin: from molecules to therapy*. New York: Nova Science publishers, 2007: 205-225

146. Peschke, E., Bähr, I. and Mühlbauer, E. (2015), Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *J. Pineal Res.*, 59: 1–23.
147. Picinato MC, Hirata AE, Cipolla-Neto J et al. Activation of insulin and IGF-1 signaling pathways by melatonin through MT1 receptor in isolated rat pancreatic islets. *J Pineal Res* 2008; 44:88–94.
148. Pirozzi FF, Bonini-Domingos CR, Ruiz MA (2015) Metabolic Actions of Melatonin on Obesity and Diabetes: A Light in the Darkness. *Cell Biol: Res Ther* 4:2.
149. Penev PD. Sleep deprivation and energy metabolism: to sleep, perchance to eat? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14: 374–381.
150. Rey-López JP¹, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev.* 2014 Oct;15(10):781-90.
151. Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ et al. Delivery of melatonin to the brain and SCN: role of canaliculi, cerebrospinal fluid, tanycytes and Virchow- Robin perivascular spaces. *Brain Str Funct* 2014. doi:
152. Reiter R. J. Tan D., Korkmaz A. Shuran Ma S. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression *Annals of Medicine* Volume 44, Issue 6, 2012
153. Roopin M, Levy O. Temporal and histological evaluation of melatonin patterns in a ‘basal’ metazoan. *J Pineal Res* 2012; 53:259–269.
154. Robeva R., Kirilov G., Tomova A., Kumanov P. Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.* 2008;44:52–56.
155. Rinaldi AE¹, Gabriel GF², Moreto F³, Corrente JE⁴, McLellan KC⁵, Burini RC⁶. Melatonin and its components in overweight and obese Brazilian schoolchildren: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr.* 2016 Aug 24;8(1):58
156. Ritzenthaler T., Nighoghossian N., Berthiller J. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischemic stroke. *J Pineal Res* 2009; 46: 349—352.
157. Rubira M. C, Rubira A.P., Rubira L., Lima M., Franco R. Blood pressure and lipid profile in young women: the role of anthropometric measurement. *Rev Bras Educ Fís Esporte, (São Paulo)* 2014 Out-Dez; 28(4):553-60
158. Sartori C, Dessen P, Mathieu C et al. Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice. *Endocrinology* 2009; 150:5311–5317.
159. Sengupta A¹, Angeli F², Syamala TS³, Dagnelie PC⁴, van Schayck CP⁵. Overweight and obesity prevalence among Indian women by place of residence and socio-economic status: Contrasting patterns from 'underweight states' and 'overweight states' of India. *Soc Sci Med.* 2015 Aug;138:161-9.

160. Shi SQ, Ansari TS, McGuinness OP et al. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Curr Biol* 2013; 23:372–381. Simko F, Reiter RJ, Pechanova O et al. Experimental models of melatonin-deficient hypertension. *Front Biosci* 2013; 18:616–625
161. She M., Deng X., Guo Z., Laudon M., Hu Z., Liao D. NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulinsensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. *Pharmacol. Res.* 2009; 59: 248—53.
162. Srinivasan V., Ohta Y., Espino J., Pariente J., Rodríguez A., Mohamed M., Zakaria R. Metabolic syndrome, its pathophysiology and the role of melatonin metabolic. *Immune. Drug. Discovery.* 2013; 7: 11-25.
163. Soriano-Maldonado A¹, Aparicio VA², Félix-Redondo FJ³, Fernández-Bergés D⁴. *Int J Cardiol.* Severity of obesity and cardiometabolic risk factors in adults: Sex differences and role of physical activity. The HERMEX study. 2016 Nov 15; 223:352-359.
164. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev* 2003; 55:325–395.
165. Scott M. Nelson. The preconceptional contraception paradigm: obesity and infertility / Scott M. Nelson, Richard F. Fleming // *Human Reproduction.* – 2007. – Vol. 22, Nr. 4. – P. 912 – 915.
166. Stumpf I, Muhlbauer E, Peschke E. Involvement of the GMP pathway in mediating the insulin-inhibitory effect of melatonin in pancreatic beta-cells. *J Pineal Res* 2008; 45:318–327.
167. Terron MP, Delgado-Adamez J, Pariente JA et al. Melatonin reduces body weight gain and increases nocturnal activity in male Wistar rats. *Physiol Behav* 2013; 118C:8–13.
168. Snchez-Lara K, Morales-Graf L, Green D. Cancer and obesity. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (2): 291–9.
169. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology 2014 Advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. www.aace.com
170. Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L et al. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. *Obes Rev* 2011; 12:167–188.
171. Thomsen M., Nordestgaard B. G. et al. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome // *JAMA Intern Med.* 2014; 174 (1): 15–22
172. University of Granada. "Melatonin helps control weight gain as it stimulates the appearance of 'beige fat' that can burn calories instead of storing them, study suggests." *ScienceDaily.* ScienceDaily, 25 September 2013.

173. Wade AG, Ford I, Crawford G et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patient aged 55-80years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (10): 2597-605.
174. Van Strein T. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behavior // *Int J Eating Disord*. 1986; 2:188–204.
175. Vukovic R¹, Milenkovic T², Mitrovic K³, Todorovic S⁴, Plavsic L⁵, Vukovic A⁶, Zdravkovic D^{7,8} Preserved insulin sensitivity predicts metabolically healthy obese phenotype in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2015 Dec;174(12):1649-55.
176. Verster GC¹. Melatonin and its agonists, circadian rhythms and psychiatry. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2009 Feb;12(1):42-6.
177. Vinogradova I., Anisimov V. Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens. *Biogerontology*. 2013;14:401–409.
178. Youn JY¹, Siu KL¹, Lob HE², Itani H², Harrison DG³, Cai H⁴. Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. *Diabetes*. 2014 Jul;63(7):2344-55.
179. Zanuto R, Siqueira-Filho MA, Caperuto LC et al. Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats. *J Pineal Res* 2013; 55:156–165.
180. Zhang HM, Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions *J Pineal Res*. 2014 Sep;57(2):131-46.
181. Zhang J¹, Chen G, Lu W, Yan X, Zhu S, Dai Y, Xi S, Yao C, Bai W. Effects of physical exercise on health-related quality of life and blood lipids in perimenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause*. 2014 Dec;21(12):1269-76.
182. Wenyu H, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *Clin Invest*. 2011; 121(6): 2133–2141

Thesis

Introduction: Obesity is a widespread metabolic disorder that is considered as a global, chronic health problem by the World Health Organization (WHO). With the growing nature of obesity, diseases associated with it are also increasing, including atherosclerosis, heart ischemic disease (23%), arterial hypertension (55%), type 2 diabetes mellitus (44%) and oncological diseases (7-41%). In the recent years, the neuroendocrine pathogenetic mechanisms of obesity are studied, including such universal regulatory hormone as melatonin. It seems that melatonin is involved in many metabolic processes. In patients with obesity, fatty liver disease, type 2 diabetes and arterial hypertension the data is mixed and different about the quantitative changes in melatonin secretion. The characteristics of melatonin secretion are less likely studied in the reproductive age women with obesity, and also there are no established reference values of melatonin in this age group.

Therefore the aim of our study is to evaluate the correlation of clinical peculiarities of obesity with the features and quantitative changes of melatonin secretion and comorbid metabolic and behavioral disorders in reproductive age women.

Materials and methods: A total of 120 reproductive age women were enrolled in open label controlled clinical trial. The main group consisted of 80 overweight or obese patient (BMI – 25-39.9 kg/m²), while control group involved 55 normal weight, healthy woman (BMI - 20 - 24.9 kg/m²).

Anthropometric features, family history on somatic disorders, comorbid chronic diseases, metabolic and behavioral disorders were evaluated in all patients. For all study participants we checked carbohydrate metabolism, lipid profile, thyroid status and liver transaminase levels. Melatonin metabolism substrate – melatonin sulfate (6-sulfatoxymelatonin) was evaluated in the morning urine sample by enzyme-linked immunosorbent assay. Sleep disorders were studied by Pittsburg Sleep Quality Index, while eating disorders were assessed by Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ).

Results: Study showed that reproductive age patients had family history on myocardial infarction (OR–1.304, CI 0.554–3.092) and obesity (OR–4.000, CI 1.698–9.581). In comorbid somatic diseases prevailed allergic reactions (OR–2.292, CI 0.936–5.710), bone and joint disorders (OR–2.396, CI 1.065–5.444), vegeto-vascular dystonia (OR–2.074, CI 0.932–4.655) and gastro-intestinal disorders (OR–1.137, CI 0.493–2.639).

From subjective features, patients were complaining mostly on fatigue (41.3%), palpitations (43.8%), headache (33.8%), nail fractures (43.8%), numbness of extremities (48.8%) and constipation (33.0%).

From behavioral disorders, patients mostly had insomnia (OR=3.929) and worsening of sleep quality (60%); Study of eating behavioral showed combination of external type with emotional (37.8%) or limited type (21.6%).

From comorbid metabolic disorder insulinresistance and dyslipidemia had the highest prevalence and were 61.3% and 33.8%, respectively. Ultrasonographically fatty liver disease was diagnosed to 82.5% and polycystic ovary syndrome to 12.5% patients.

A 17% higher secretion of melatonin was observed in obese patients (130.6 ± 124.1 ng/ml), compared to the control group (107.5 ± 103.9 ng/ml). In both groups the variability of melatonin secretion was high and not homogeneous. An increased level of melatonin metabolite – 6-somt excretions was seen in patients with insulinresistance (144.7 ± 134.9 ng/ml), sleep disturbances (141.9 ± 133.5 ng/ml) and eating behavior disorders (136.6 ± 132.2 ng/ml).

Conclusion: Our study revealed melatonin hypersecretion in obese reproductive age women. This fact might speak about disturbances in circadian regulation due to overweight or obesity. Increased melatonin secretion at nighttime might speculate on fact that at stage of functional disorders compensatory mechanism are activated, including melatonin system, subsequently reserve capacity of the body is depleted leading to formation of somatic disorders. Further studies of melatonin hypersecretion, especially in association with leptin and cortisol levels are of great interest not only from scientific point of view, but also for resolving such a serious health problem as obesity at a young age is.