

МЕЛАТОНІН ТА СТАНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ПІДЛІТКІВ З НЕЙРОЕНДОКРИННИМ ОЖИРІННЯМ*

Турчина С. І.

*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків, Україна
svetlanaturchina00@gmail.com*

Характер статевого дозрівання є одним з інтегральних показників функціонування дитячого організму, а різноманітні відхилення від його перебігу можуть бути як наслідком первинного ураження статевих залоз або порушення функції регуляторних центрів, так і проявом соматичних та/або ендокринних захворювань [1].

На теперішній час з'ясовано, що про порушення статевого дозрівання слід говорити, коли рівень статевого розвитку (СР) дитини на два роки і більше відстає або випереджає нормативні показники для даного регіону [2].

В останні роки значно почастишала частота ожиріння серед дітей і підлітків. Особливий інтерес дослідників привертає нейроендокринне ожиріння (НЕО), що характеризується широким спектром клініко-гормональних і метаболічних порушень [3]. Вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-

гонадної системи при даній ендокринній патології представляє особливий інтерес та вказує на порушення статевого дозрівання, характер якого значно краще вивчений у осіб жіночої статі [4, 5]. Що стосується хлопців-підлітків і молодих чоловіків з НЕО, то даних, присвячених вивченню цієї проблеми, значно менше [6], а визначення особливостей епіфізарних-гіпофізарно-гонадних взаємин під час становлення репродуктивної системи у підлітків з ожирінням залишається актуальним напрямком сучасної дитячої ендокринології і на теперішній час.

Інтерес до даного аспекту проблеми обумовлений участю епіфіза і його ключового гормону — мелатоніну (М) в регуляції процесу статевого дозрівання людини та механізми порушення становлення репродуктивної системи в період пубертату [7]. У цьому дослідженні зроблено спробу

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної Академії медичних наук України» «Розробити технологію диференційованого лікування ускладненого перебігу ожиріння у дітей та підлітків» (державний реєстраційний № 0114U001021).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 11.12.2017.

виявити можливість включення М в механізми порушення статевого дозрівання підлітків з НЕО і з нових позицій підійти до прогнозування та профілактики патологічного перебігу пубертату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилися 101 хлопчик-підліток 13–17 років з НЕО, які перебували на обстеженні та лікуванні в ендокринологічному відділенні клініки ДУ «Інституту охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України».

При визначенні характеру статевого розвитку (СД) оцінювали ступінь розвиненості вторинних статевих ознак (ВСО) та послідовність їх появи. Ступінь розвинення статевих органів у хлопців, оволодіння на лобку, пахвах, обличчі оцінювали за шкалою W. A. Marshal і J. M. Tanner (1969, 1970) [8]. Також розраховували індекс маскулізації (ІМ) за формулою, запропонованою Демченко О. М. із співавторами [9]. Значення ІМ зіставляли з нормативними показниками [10]. Про прискорення або уповільнення темпів статевого дозрівання свідчив рівень СР, що був на один-два роки нижче чи перевищував середньовікові нормативи. Затримку статевого розвитку діагностували у разі уповільнення темпів СР більш ніж на два роки.

Вивчення гормонального статусу передбачало дослідження добової екскреції М флюориметричним методом [11], визначення гонадотропних та статевих гормонів в сироватці крові — методом імуноферментного аналізу на фотометрі «Humagreader» (Німеччина) за допомогою комерційних наборів фірми «Алкор Біо» (Санкт-Петербург).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведення індивідуального аналізу рівня статевого дозрівання у підлітків з НЕО дозволило встановити, що лише у 25,7 % обстежених значення М відповідала віковим популяцій нормативам. В інших випадках він перевищував (48,5 %) або був нижче (35,6 %) нормативних показників, що може свідчити про прискорення або уповільнення темпів статевого дозрівання. Випередження статевого розвитку на два

Мета дослідження. Вивчити особливості епіфізарних-гіпофізарно-гонадних взаємин при різних варіантах перебігу пубертату у хлопців-підлітків з нейроендокринним ожирінням.

Комплекс досліджень був проведений із урахуванням основних положень Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.) та відповідно етичним та морально-правовим вимогам Статусу Української асоціації з біоетики та нормам GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини ухвалений Комітетом з медичної етики при ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Отримані результати об'єднано в електронний банк даних, їх математична обробка була проведена за допомогою пакетів програм «SPSS Statistics 17,0», «Microsoft Excel-2010». Отримані результати приведені у вигляді середніх арифметичних значень (М) із середньою похибкою середньоарифметичного (m). Статистичний аналіз припускав оцінку нормальності розподілу змінних, які вивчалися з використанням тесту Колмогорова-Смирнова. Враховуючи відсутність нормального розподілу даних у ряді для оцінки вірогідності відмінностей в групах використовувався критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні (p_u). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

роки і більше зареєстровано у 14,9 % підлітків. Спостереження за даною групою пацієнтів виявило, що на тлі ранньої появи ознак СР відзначалося значне прискорення темпів формування ВСО. Так, у 36,4 % підлітків період від початкового збільшення геніталій до рівня статевого дозрівання, відповідного III-IV стадії за класифікацією W. A. Marshal і J. M. Tanner, склав 5–6 місяців, що значно перевищує популяційні

нормативи. У 15,8 % підлітків була діагностована затримка статевого розвитку (ЗСР), тобто рівень статевого дозрівання обстежених, відставав від популяційних нормативів на два роки і більше. У переважній більшості випадків — це хлопчики 14 років, чий рівень статевого дозрівання відповідав I-II стадії за класифікацією W. A. Marshal и J. M. Tanner. Тільки у двох пацієнтів можна було говорити про уповільнення термінів статевого розвитку, в інших випадках — при фізіологічному початку статевого дозрівання відбувалося уповільнення його темпів.

Таким чином, вивчення особливостей перебігу пубертату у хворих НЕО дозволило встановити, що у юнаків, які страждають на дану патологію, можливо чотири варіанти перебігу пубертату: терміни початку і темпи СР не відрізняються від нормативних; прискорені темпи СР при фізіологічних термінах його початку; терміни і темпи

СР випереджають нормативні; уповільнені темпи СР.

Вивчення вмісту статевих гормонів в сироватці крові хлопців-підлітків з НЕО дозволило встановити у 44,4 % пацієнтів 13 років підвищення рівня тестостерону. Зі збільшенням паспортного віку частота виявлення високих (в порівнянні з віковими нормативами) показників гормону знижується. Навпаки, у 41,7 % 14–15 літніх і 17,6 % 16–17 літніх пацієнтів зареєстровані його низькі значення. У хворих 13–15 років, що мають прискорені темпи статевого дозрівання, значення тестостерону були вище, ніж у пацієнтів з уповільненим і нормальним перебігом пубертату. У той же час в старшій віковій групі (16–17 років) у підлітків з прискореним статевим дозріванням вміст гормону був достовірно нижче ($p_u < 0,05$) в порівнянні з підлітками, які мають нормальне СР (рис. 1).

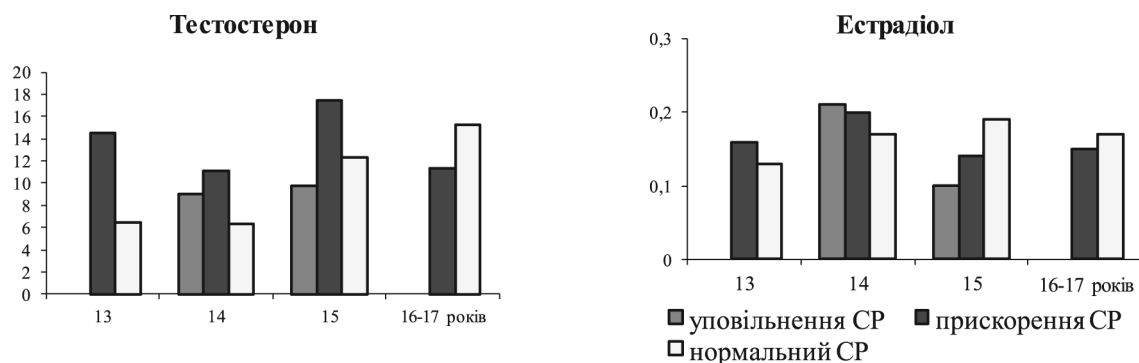


Рис. 1. Рівень статевих гормонів у хлопців-підлітків з НЕО, (нмоль/л)

Рівень естрадіолу достовірно не відрізнявся від вікових нормативів. Однак, вміст гормону в крові у 14 літніх підлітків було трохи вище, ніж в інших вікових групах і не залежало від характеру перебігу пубертату. Серед пацієнтів 15–17 років найбільш високі показники встановлені у підлітків з нормальним статевим розвитком.

Дослідження вмісту гонадотропних гормонів в сироватці крові виявило найбільш високі показники досліджуваних гормонів у 13 літніх підлітків, серед яких підвищений рівень лютропіну (ЛГ) і фолітропіну (ФСГ) виявлено в 57,5 % і 71,4 % випадків відповідно. У групі 14 літніх пацієнтів з НЕО підвищені значення гонадотропнів визначали вдвічі рідше (ЛГ — 23,1 %

і ФСГ — 30,8 %). У старшій віковій групі високий рівень ФСГ і ЛГ зареєстрований менш ніж у третини обстежених. Більш того, у підлітків 16–17 років зустрічалися і низькі показники ЛГ (33,3 %) і ФСГ (20,8 %).

Аналізуючи вікову динаміку вмісту гонадотропних гормонів у хворих НЕО, які мають різні варіанти статевого дозрівання встановлено, що рівень ФСГ поступово наростає до 15 років і був достовірно вище у пацієнтів з прискореними темпами статевого дозрівання (рис. 2).

Надалі, у підлітків старшої вікової групи ми діагностували виражене зниження вмісту гормону як у хворих НЕО з прискореними, так і нормальними темпами СР. Що стосується ЛГ, то його рівень збільшу-

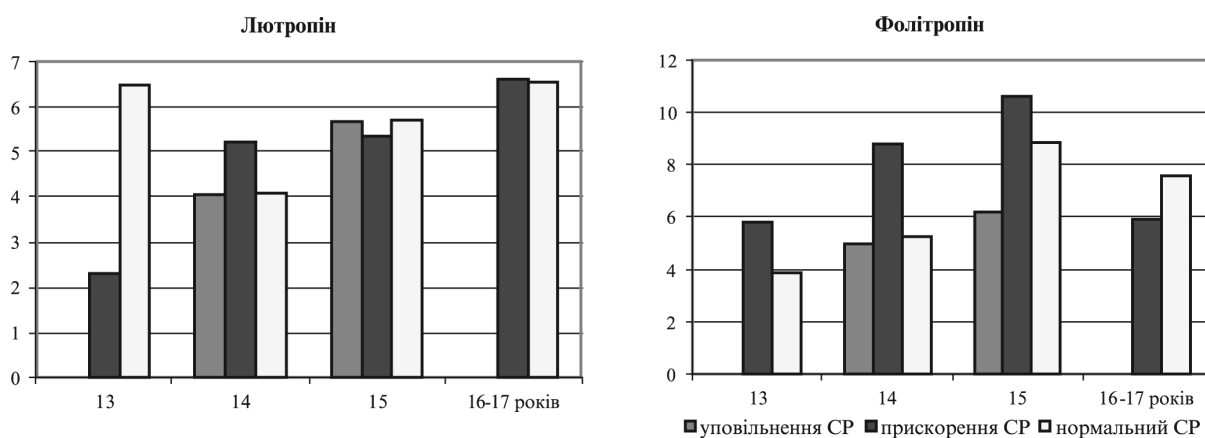


Рис. 2. Рівень гонадотропінів у хлопчиків-підлітків з НЕО, (МО/л)

вався з віком і достовірно не відрізнявся у підлітків з нормальними, прискореними або уповільненими темпами пубертату. Лише у 13 літніх пацієнтів з нормальним на момент обстеження статевим розвитком достовірно частіше, ніж при уповільненні або прискоренні темпів статевого дозрівання, реєструвалися високі значення даного гормону.

Вивчення екскреції епіфізарного гормону виявило високу варіабельність його вмісту у підлітків з НЕО, що склав, в середньому по групі, $82,6 \pm 7,3$ нмоль/добу. З огляду на дані, отримані нами раніше про динаміку рівня М у підлітків в залежності від біологічної зрілості, проведена оцінка рівня М у хворих НЕО як з урахуванням паспортного віку, так і ступеня СР.

Аналіз рівня екскреції М у пацієнтів різних вікових груп дозволив встановити, що мінімальні показники були характерні для 13–14 річних підлітків. У цьому віці рівень епіфізарного гормону хворих з НЕО був достовірно нижче ($42,02 \pm 6,57$ нмоль/добу), ніж у здорових однолітків ($p_u < 0,05$). Серед 15 літніх підлітків рівень екскреції М не відрізнявся від контрольних значень ($89,60 \pm 12,61$ нмоль/добу і $80,27 \pm 13,54$ нмоль/добу відповідно), в той час, як у старшій віковій групі достовірно частіше реєструвалися менші значення М ($63,34 \pm 14,97$ нмоль/добу), в порівнянні з віковими нормативами ($104,61 \pm 16,08$ нмоль/добу, $p_u < 0,05$).

Звертає на себе увагу і те, що характер епіфізарних-гіпофізарних взаємовідносин залежав як від варіанту перебігу пубертату, так і від паспортного віку пацієнтів.

Так, у хворих НЕО, що знаходяться в препубертаті показники екскреції М в два рази перевищували значення, характерні для здорових хлопців з подібним рівнем біологічної зрілості ($97,84 \pm 24,37$ нмоль/добу і $53,85 \pm 5,53$ нмоль/добу, $p_u < 0,05$, відповідно). Проте у цих пацієнтів виявлена подібна зі здоровими обстеженими позитивна кореляційна залежність між М і ІМ ($r = 0,73$, $p < 0,05$). Формування ВСО і розвиток геніталій у пацієнтів з НЕО, так само як і у здорових підлітків, супроводжувалося зниження екскреції М до $49,97 \pm 7,0$ нмоль/добу і появою негативної кореляції М з ІМ ($r = -0,93$, $p < 0,05$). Слід зазначити, що у здорових підлітків стійка негативна кореляція формується на більш пізніх етапах статевого дозрівання. Даний факт дозволяє припустити, що різке зниження мелатонінпродукуючої активності епіфіза може сприяти прискоренню темпів статевого дозрівання. Встановлено, що у 13 річних підлітків з ІМ, що перевищує популяційної вікову норму, частіше діагностували низькі показники екскреції М в порівнянні з пацієнтами, для яких характерні уповільнені темпи СР. У цій же групі хворих зареєстровано значне підвищення рівня ФСГ на тлі нормальних або дещо знижених значень ЛГ. Проведення кореляційного аналізу виявило стійкий негативний кореляційний взаємозв'язок М з ФСГ ($r = -0,50$, $p < 0,05$) і позитивний — М з ЛГ ($r = 0,33$, $p < 0,05$).

Відповідно отриманим результатам, зі збільшенням паспортного віку зменшувалася відсоток пацієнтів, що мають підвищені значення гонадотропних гормонів.

Зазначене може бути зумовлено зниженням функціональної активності гіпофізарно-гонадної комплексу після його гіперактивації на ранніх етапах статевого дозрівання. Можливо саме цим пояснюється підвищення продукції епіфізарного гормону у підлітків 15 років з прискореним СР і поява стійкої кореляції високих значень М

з ЛГ і ФСГ ($r_1 = 0,87$, $p < 0,01$, та $r_2 = 0,87$, $p < 0,01$, відповідно).

Таким чином, можливо висловити припущення, що в ряді випадків, епіфіз проявляє свої модулятивні властивості, спрямовані на запобігання прогресування патологічного процесу і порушення репродуктивної функції в майбутньому.

ВИСНОВКИ

1. Вивчення особливостей статевого дозрівання хворих НЕО дозволило встановити, що у юнаків, які страждають на дану патологію можливо як прискорення, так і уповільнення темпів статевого розвитку.
2. Характер продукції гонадотропних і статевих гормонів залежав як від паспортного віку пацієнтів, так і від темпів статевого дозрівання.
3. У хлопців-підлітків з НЕО старшої вікової групи відбувається зниження частоти нормальних і підвищених значень гонадотропних і статевих гормонів, що свідчить про зменшення функціональної активності гіпофізарно-гонадного комплексу та дозволяє висловити припущення про високий ризик порушення репродуктивної функції у даної категорії хворих в майбутньому.
4. Доведено включення мелатоніну в механізми формування нейроендокринного ожиріння у хлопців-підлітків та зміни його продукції при порушенні в них статевого дозрівання.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Plehova EI. 100 izbrannyh lekcij po jendokrinologii (vtoroj vypusk), pod red. Karachenceva JuI, Kazakova AV, Kravchun NA, P'inoj IM, *Har'kov*, 2015; 2: 672-689.
2. Bondarenko VA, Karachencev JuI, Luchickij VE, et al. Izbrannye lekciï po klinicheskoj andrologii: monografija, pod red. Luchickogo EV, Bondarenko VA, *Kiev; Har'kov*, 2010: 144 p.
3. Dedov II., Mel'nichenko GA. Ozhirenie: jetiologija, patogenez, klinicheskie aspekty, *Moskva*, 2004: 456 p.
4. Kuznecova IV, Mihajeljanec VM, Santa-Marija-Fernandens DO, Gitel' EP. *Ozhirenie i Metabolizm* 2010; 4: 29-34.
5. Stepan H, Scheithauer S, Domhfer N, et al. *Obesity* 2004; 14: 770-773.
6. Turchina SI, Plehova OI, Hizhnjak OO, et al. Stan reproductivnogo zdorov'ja v Ukraïni ta shljahi jogo pokrashhennja: zb. nauk. prac', *Donec'k*, 2002: 75-78.
7. Plehova EY. *Ukr Zhurn Dytjachoi' Endokrynol* 2013; 3: 40-45.
8. Demchenko AN, Cherkasov IA. Dispanserizacija i reabilitacija lic s zaderzhkoj muzhskogo pubertata: Metod. rekomendacii, *Har'kov*, 1978: 23 p.
9. Tanner JM. *Endocrinology of puberty. Clinical pediatric endocrinology*, En. CGD. Brook, SP. Blackwell 1981: 207-215.
10. Plehova OI et al. Ocinka statevogo rozvitku hlopciv (vikovi normativi): metod. rekomendacii, *Harkiv*, 2010: 25 p.
11. Kolb VG, Kamyshnikov VS. Spravochnik po klinicheskoj biohimii, *Minsk*, 1982: 294-301; 321-327; 338-349.

МЕЛАТОНІН ТА СТАНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ПІДЛІТКІВ З НЕЙРОЕНДОКРИННИМ ОЖИРІННЯМ

Турчина С. І.

*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків, Україна
svetlanaturchina00@gmail.com*

Вивчено особливості епіфізарних-гіпофізарно-гонадних взаємин при різних варіантах перебігу пубертату у юнаків з нейроендокринним ожирінням. Доведено зміни продукції мелатоніну при порушенні статевого дозрівання, що може бути проявом модулятивних властивостей епіфізу, спрямованих на запобігання прогресування патологічного процесу і порушення репродуктивної функції в майбутньому.

Ключові слова: нейроендокринним ожирінням, статеве дозрівання, мелатонін, юнаки.

МЕЛАТОНИН И СТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Турчина С. И.

*ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков, Украина
svetlanaturchina00@gmail.com*

Изучены особенности эпифизарно-гипофизарно-гонадных взаимоотношений при различных вариантах течения пубертата у юношей с нейроэндокринным ожирением. Доказано изменение продукции мелатонина при нарушении полового созревания, что может быть проявлением модулятивных свойств эпифиза, направленных на предотвращение прогрессирования патологического процесса и нарушение репродуктивной функции в будущем.

Ключевые слова: нейроэндокринное ожирение, половое созревание, мелатонин, юноши.

MELATONIN AND THE FORMATION OF A REPRODUCTIVE SYSTEM IN ADOLESCENTS WITH NEUROENDOCRINE OBESITY

S. I. Turchina

*SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
svetlanaturchina00@gmail.com*

The features of epiphyseal-pituitary-gonadal relationships with different variants of puberty in young men with neuroendocrine obesity were studied. Changes in the production of melatonin in the case of sexual maturation have been shown, which may be a manifestation of the modulative properties of the epiphysis, aimed at preventing the progression of the pathological process and breach of reproductive function in the future.

Key words: neuroendocrine obesity, puberty, melatonin, adolescents.