



УДК 612.661-053.2/.5:577.17+612.014.48

ПЛЕХОВА О.І., ЛЕВЕНЕЦЬ С.О., БОРИСКО Г.О., КОСТЕНКО Т.П., КАШІНА-ЯРМАК В.Л., ПЕРЕВОЗЧИКОВ В.В.
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків

ОСОБЛИВОСТІ ПОЧАТКУ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ СІМЕЙ З РАДІАЦІЙНО ОБТЯЖЕНИМ АНАМНЕЗОМ БАТЬКА. НЕЙРОГОРМОНАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ

Резюме. Дослідження проведено з метою визначення нейрогормональних механізмів, що лежать в основі клінічних особливостей початку статевого дозрівання дітей, народжених у батьків, які зазнали низькодозового опромінення. Гормональний гомеостаз оцінено за даними імуноферментного, радіоімунологічного та флюорометричного методів. Статистичне опрацювання отриманих даних проводилось за допомогою пакета прикладних програм Excel і Statgrafics-5, SPSS 17.0. Встановлено, що більш ранній початок статевого дозрівання обумовлюється прискороною стимуляцією гіпофізарно-гонадної системи внаслідок активації центральних механізмів регуляції гонадотропної функції гіпофіза і передчасного зняття мелатонінового блокування цієї системи. Обґрунтовано підстави для ретельного диспансерного нагляду за становленням репродуктивної системи у дітей із сімей із радіаційно обтяженим анамнезом.

Ключові слова: статеве дозрівання, гормони, радіація.

Період статевого дозрівання, який проходить у своєму житті кожна людина і який є, безумовно, генетично детермінованим, найчастіше виявляє вплив на організм різноманітних несприятливих факторів оточуючого середовища, що діяли протягом допубертатного життя дитини [1]. В останні півстоліття внаслідок зростання кількості радіаційних аварій численні дослідження присвячуються вивченню впливу іонізуючого випромінювання на організм людини [2]. Як відомо, найбільш чутливим індикатором дії шкідливих чинників є дитячий організм [3, 4], і особливо в критичних періодах розвитку дитини, одним із яких є період статевого дозрівання [5].

Матеріали та методи

Фахівцями Інституту проведено тринадцятирічний моніторинг розвитку 1030 дітей (від 5 до 18 років), які народилися від батьків — ліквідаторів наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС (основна група — ОГ), та 780 їх однолітків із сімей без радіаційного анамнезу (група порівняння — ГП) харківської популяції. На етапі пре- і пубертатного розвитку у частини з них (методом випадкової вибірки) проводилось динамічне спостереження стану нейрогормональних процесів. У хлопців оцінка стадії розвитку статевих органів та вторинних статевих ознак проводилась за

класифікацією W.A. Marshall, J.M. Tanner, відповідно до затверджених протоколів [6]. Рівень статевого дозрівання розраховувався за індексом маскулінізації (ІМ) [7]. У дівчат визначався бал статевого розвитку.

Починаючи з 9-річного віку у нащадків ліквідаторів вивчалась вікова динаміка рівня лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів імуноферментним методом та концентрації в сироватці крові статевих гормонів (тестостерону та естрадіолу (E_2), їх співвідношення), кортизолу, пролактину (ПРЛ) — із використанням радіоімунологічного методу.

Центральна ланка регуляції гіпофізарно-гонадної системи: добова екскреція діоксифенілананіну (ДОФА), дофаміну (ДА), норадреналіну (НА), адреналіну та гормона епіфіза — мелатоніну вивчалась флюорометричними методами. Статистичне опрацювання отриманих даних проводилось за допомогою пакета прикладних програм Excel і Statgrafics-5, SPSS 17.0 з використанням параметричних і непараметричних методів аналізу. Вірогідність частот

© Плехова О.І., Левенець С.О., Бориско Г.О.,
Костенко Т.П., Кашіна-Ярмак В.Л.,
Перевозчиков В.В., 2014

© «Здоров'я дитини», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

оцінювали за допомогою кутового перетворення Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічні ознаки початку статевого дозрівання у хлопців з основної групи виявлялися раніше, ніж у їх однолітків із групи порівняння (табл. 1). Пубертатні зміни з боку геніталій у десятирічних дітей із сімей ЛНА спостерігалися більше ніж у два рази частіше: $59,2 \pm 4,2$ % проти $26,5 \pm 4,9$ % у дітей із сімей без радіаційного анамнезу. В ОГ $9,6 \pm 2,5$ % десятирічних і майже всі дванадцятирічні хлопчики мали лобкове оволосіння. Про статеве дозрівання свідчили і показники індексу маскулінізації. Надалі різниця в рівні статевого дозрівання між хлопцями двох груп нівелювалася.

Концентрація тестостерону у хлопців із прискореними темпами статевого розвитку вірогідно перевищувала вікові нормативи, а також показники в однолітків із фізіологічними темпами статевого дозрівання (рис. 1).

В 11- та 12-річних дітей спостерігалось значне збільшення співвідношення Т/Е₂ при прискореному статевому дозріванні: 11-річні — $49,38 \pm 7,84$ ум.од. проти $22,41 \pm 3,74$ ум.од. у групі порівняння ($p_u < 0,05$); 12-річні — $84,64 \pm 23,57$ ум.од. і $35,60 \pm 7,20$ ум.од. відповідно до груп ($p_u < 0,05$).

При вивченні рівня гонадотропних гормонів встановлено, що вміст ЛГ у 10-річних хлопчиків із більш раннім початком пубертатної перебудови суттєво перевищував це значення в однолітків із нормальними темпами статевого дозрівання ($1,65$ МО/л проти $1,40$ МО/л, $p_u < 0,05$). Крім того, у хлопців ОГ вже у віці 11 років визначалися кореляційні зв'язки між гонадотропними гормонами (ФСГ з ЛГ, $r = 0,88$, $p < 0,05$) та індексом маскулінізації (відповідно $r = 0,61$; $r = 0,59$, $p < 0,05$). У хлопців гру-

пи порівняння зв'язок ФСГ з ЛГ з'являвся пізніше, починаючи з 12 років ($r = 0,53$, $p < 0,05$).

У нащадків ліквідаторів із більш раннім початком статевого дозрівання співвідношення тестостерону з ЛГ, що відображає чутливість яєчок до стимулюючої дії лютропіну, перевищувало цей показник в однолітків групи порівняння ($2,87$ ум.од. проти $1,63$ ум.од., $p_u < 0,05$) за рахунок збільшеного рівня тестостерону.

Про причетність ПРЛ до механізмів прискорення початку пубертату в дітей ОГ можуть свідчити зафіксовані в 10-річних хлопців прямі зв'язки показників ПРЛ з ЛГ ($r = 0,59$, $p < 0,05$) і ФСГ ($r = 0,80$, $p < 0,05$), які були відсутні в цьому віці в групі порівняння.

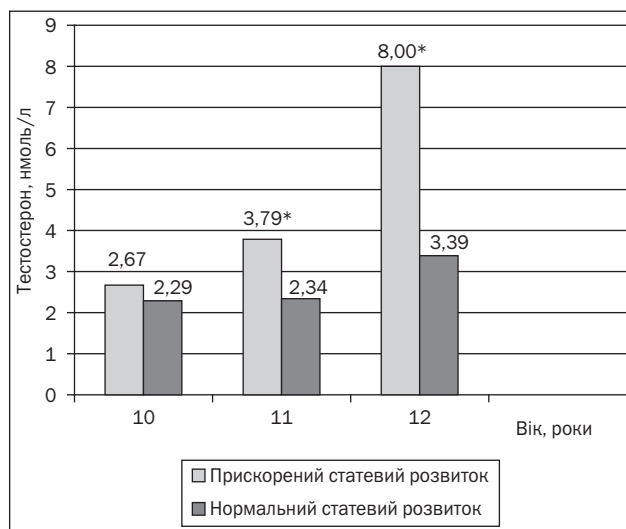


Рисунок 1. Рівень тестостерону у крові хлопців 10–12 років основної групи з різним характером статевого дозрівання

Примітка: * — $p_u < 0,05$ — вірогідність різниці між показниками у дітей з прискореним і нормальним статевим розвитком.

Таблиця 1. Показники статевого розвитку хлопців 10–15 років основної групи та групи порівняння [8] (M ± m)

Вік, роки	Група обстежених	Число спостережень, n	Окружність яєчок, см		Довжина статевого члена, см	ІМ, ум.од.
			Ліве	Праве		
10	Основна	135	$7,20 \pm 0,10$	$7,30 \pm 0,10$	$4,60 \pm 0,06^*$	$3,00 \pm 0,03^*$
	Порівняння	93	$6,70 \pm 0,17$	$6,70 \pm 0,14$	$3,70 \pm 0,14$	$2,70 \pm 0,06$
11	Основна	236	$7,90 \pm 0,09$	$7,90 \pm 0,09$	$4,80 \pm 0,06^*$	$3,30 \pm 0,03^*$
	Порівняння	92	$7,60 \pm 0,22$	$7,70 \pm 0,22$	$4,10 \pm 0,13$	$3,00 \pm 0,06$
12	Основна	220	$9,40 \pm 0,14$	$9,50 \pm 0,14$	$5,50 \pm 0,09^*$	$3,70 \pm 0,05^*$
	Порівняння	90	$9,10 \pm 0,24$	$9,10 \pm 0,24$	$4,50 \pm 0,14$	$3,40 \pm 0,08$
13	Основна	148	$10,80 \pm 0,19$	$10,90 \pm 0,19$	$6,20 \pm 0,12^*$	$4,30 \pm 0,07$
	Порівняння	119	$10,90 \pm 1,19$	$10,90 \pm 1,19$	$5,40 \pm 0,16$	$4,40 \pm 0,08$
14	Основна	212	$12,70 \pm 0,12$	$12,70 \pm 0,12$	$7,30 \pm 0,11$	$5,30 \pm 0,06$
	Порівняння	89	$12,50 \pm 0,22$	$12,50 \pm 0,22$	$7,10 \pm 0,21$	$5,20 \pm 0,12$
15	Основна	152	$13,60 \pm 0,11$	$13,60 \pm 0,11$	$7,80 \pm 0,12$	$5,90 \pm 0,07$
	Порівняння	78	$13,00 \pm 0,19$	$13,00 \pm 0,19$	$7,50 \pm 0,21$	$5,80 \pm 0,12$

Примітка: * $p_i < 0,05$ — вірогідність різниці між показниками основної групи і групи порівняння.

Стосовно механізмів центральної гіпоталамічної регуляції гонадотропної функції гіпофіза було встановлено, що у нащадків ліквідаторів максимальні показники вмісту ДА реєструвались у 13 років, у групі порівняння це відбувалось у більш старшому віці. Звертало на себе увагу те, що у хлопців із більш раннім початком статевого дозрівання вже в 10–11-річному віці була тенденція до збільшення екскреції норадrenalіну; максимальних показників рівень цього гормону досягав у 12 років, що на два роки раніше, ніж у ГП. Коефіцієнт НА/ДА у 10–11-річних синів ЛНА вірогідно перевищував цей показник в однолітків групи порівняння (0,24 і 0,21 ум.од. проти 0,20 і 0,19 ум.од. відповідно, $p_u < 0,05$). В 11-річних хлопців основної групи було виявлено міцні кореляційні зв'язки НА з ЛГ ($r = 0,82$, $p < 0,05$), з ФСГ ($r = 0,85$, $p < 0,05$) та індексом маскулінізації ($r = 0,73$, $p < 0,05$).

Вивчення вікової динаміки вмісту мелатоніну показало, що в дітей основної групи істотне зниження добової екскреції мелатоніну щодо однолітків групи порівняння відбувалось у віці 10–11 років ($33,4 \pm 2,2$ нмоль/добу і $37,3 \pm 3,0$ нмоль/добу проти $46,1 \pm 3,5$ нмоль/добу і $52,5 \pm 6,6$ нмоль/добу, $p_u < 0,05$). У синів ліквідаторів із більш раннім початком статевого дозрівання рівень мелатоніну був ще нижчим ($31,2 \pm 5,0$ нмоль/добу і $32,1 \pm 3,8$ нмоль/добу, $p_u = 0,05$). Беручи до уваги той факт, що у хлопців групи порівняння зниження продукції мелатоніну відбувалось у 12–13-річному віці, можна відзначити, що в нащадків ліквідаторів мелатонінове блокування гіпофізарно-гонадної системи знімалося на один-два роки раніше [5].

У дівчаток, народжених від батьків-ліквідаторів, середній вік вступу в період статевого дозрівання на 5 місяців випереджав аналогічний у дівчаток із сімей без радіаційного анамнезу (11 років 1 міс. \pm 1 міс. і 11 років 6 міс. \pm 1 міс. відповідно, $p_u < 0,05$). Більше третини 9-літніх дочок ЛНА вже мали початкові ознаки статевого дозрівання (38,2 проти 17,9 % у ГП, $p_p < 0,05$). Однак фізіологічний перебіг початку статевого розвитку спостерігався тільки в половині 9-літніх дівчат, народжених у сім'ях ЛНА. У 28,6 % випадків визначався інвертований пубертат: першим з'являлося лобкове оволосіння, що у два рази перевищувало аналогічний показник у їх одноліток із ГП ($p_p < 0,05$). У результаті бал статевого розвитку дівчаток цієї групи був вищий (0,4 проти 0,2, $p_t < 0,05$). У 10-річному віці у 43,6 % дівчат, народжених від ЛНА, поява лобкового оволосіння передувала розвитку молочної залози (проти 21,9 % у ГП, $p_p < 0,05$), а в 10,3 % було зафіксовано ріст волосся у пахвових западинах, чого не спостерігалось серед дівчаток із сімей без радіаційного анамнезу ($p_p < 0,05$).

Підґрунтям для більш раннього статевого розвитку дівчаток були особливості стану нейрогормональної регуляції в цей віковий період. Безпосередньо перед появою вторинних статевих ознак у дівчаток, які народились від батьків-ліквідаторів, уміст у сироватці крові ЛГ і ФСГ вірогідно переви-

щував ті ж показники в ГП: ЛГ — $1,98 \pm 0,30$ мМО/мл проти $1,37 \pm 0,14$ мМО/мл ($p < 0,05$); ФСГ — $6,7 \pm 1,6$ мМО/мл проти $2,9 \pm 0,5$ мМО/мл відповідно ($p < 0,05$).

Виявлено залежність гормональних показників від паспортного віку дівчаток основної групи: у 9-річному віці вміст кортизолу у крові є вірогідно більш низьким, ніж у їх однолітків із групи порівняння ($437,0 \pm 50,2$ нмоль/л проти $591,0 \pm 76,5$ нмоль/л, $p_u < 0,05$). У той же час у препубертатному періоді у дівчаток, які народились у сім'ях батьків-ліквідаторів, вірогідно частіше спостерігався знижений рівень екскреції мелатоніну з сечею порівняно з їх однолітками із сімей без радіаційного анамнезу. Концентрація мелатоніну становила $35,72 \pm 4,79$ нмоль/мл проти $47,68 \pm 7,05$ нмоль/мл, $p < 0,1$. Не можна виключити, що саме зняття блокування цими гормонами гонадотропної функції гіпофіза призвело до більш раннього старту статевого дозрівання.

У дівчаток основної групи, які ще не вступили до власне пубертату, реєструвались відносна гіперандрогенія і помірно виражена гіпоестрогенія. Так, висока концентрація Т (вища за $3,0$ нмоль/л) спостерігалась вірогідно частіше ($11,2 \pm 5,2$ %, $p_p < 0,05$), ніж у групі порівняння, а вміст E_2 частіше визначався на рівні, нижчому за $0,2$ нмоль/л: ($86,1 \pm 5,8$ %) проти ($67,8 \pm 8,8$ %), $p_p < 0,05$. Клінічно ці порушення проявлялися прискореним розвитком андрогензалежних ознак та більш повільними темпами розвитку молочної залози, тобто формуванням синдрому інвертованого пубертату.

У дівчаток основної групи з порушенням послідовності появи ВСО рівень Т більше ніж у два рази перевищував його значення при фізіологічному перебігу пубертату та при синдромі інвертованого пубертату у дітей групи порівняння ($2,04 \pm 0,46$ нмоль/л проти $0,88 \pm 0,25$ нмоль/л, $p_u < 0,05$). Кореляційний аналіз свідчить, що тестостерон, який виявляє найбільшу кількість кореляцій з іншими гормонами, може розглядатися як головний системоутворюючий фактор, що лежить в основі порушень статевого дозрівання у дівчаток.

При вивченні показників медіаторної ланки симпатоадреналової системи з'ясовано, що для дівчаток групи порівняння з настанням ранньої пубертатної фази розвитку характерним було вірогідне підвищення добової екскреції НА та ДА (НА: препубертат — $89,0 \pm 9,7$ нмоль/добу; ранній пубертат — $119,8 \pm 6,1$ нмоль/добу, $p < 0,05$; ДА: препубертат — $345,1 \pm 36,5$ нмоль/добу; ранній пубертат — $519,0 \pm 33,9$ нмоль/добу; $p < 0,05$). У дівчаток основної групи такої динаміки не спостерігалось, очевидно, завдяки більш значній активації симпатоадреналової системи в препубертаті.

Висновки

Таким чином, більш ранній початок статевого дозрівання нащадків батьків, які мали контакт з іонізуючим випромінюванням, обумовлюється певними змінами в центральних ланках регуляції функціональної

системи, відповідальної за статевий розвиток. Визначено прискорену стимуляцію гіпофізарно-гонадної системи внаслідок більш ранньої активації біосинтезу катехоламінів і зняття мелатонінового блокування. Виявлені гормональні особливості початку пубертатного періоду у дітей із сімей із радіаційно обтяженим анамнезом батька обумовлюють певні клінічні прояви перших етапів статевого дозрівання (випередження розвитку ВСО в осіб обох статей та прискорений розвиток андрогензалежних ознак на тлі відносної гіперандрогенії) дають підстави для ретельнішого диспансерного спостереження за становленням функції репродуктивної системи в цій групі дітей.

Список літератури

1. Антипкін Ю.Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників / Мистецтво лікування. — 2007. — № 5. — С. 45-47.
2. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / За ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бебешка, Д.А. Базика. — К., 2007. — 800 с.

3. Здоров'я нащадків ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції / За ред. М.М. Коренєва. — Х., 2011. — 228 с.

4. Романенко А.Ю., Степанова Є.І. Стан здоров'я дітей, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (за даними 20-річних спостережень) // Журн. АМН України. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 296-306.

5. Плехова Е.И., Костенко Т.П. Половое созревание мальчиков, потомков ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, на этапах пубертата // Эндокринология. — 2006. — Т. 11, № 2. — С. 266.

6. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». — К., 2006. — 94 с.

7. Диспансеризация и реабилитация лиц с задержкой мужского пубертата: метод. рекомендации / НИИ эндокринологии и химии гормонов; сост.: А.Н. Демченко, И.А. Черкасов. — Х., 1978. — 23 с.

8. Костенко Т.П. Фізичний і статевий розвиток хлопців, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф. дис... канд. мед. наук / Т.П. Костенко. — Х., 2007. — 20 с.

Получено 07.02.14 ■

Плехова Е.И., Левенец С.А., Бориско Г.А., Костенко Т.П., Кашина-Ярмак В.Л., Перевозчиков В.В.
 ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ НАЧАЛА ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ ДЕТЕЙ ИЗ СЕМЕЙ С РАДИАЦИОННО ОТЯЖОЩЕННЫМ АНАМНЕЗОМ ОТЦА. НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Резюме. Исследование проведено с целью определения нейрогормональных механизмов, которые лежат в основе клинических особенностей начала полового созревания детей, рожденных у родителей, подвергшихся низкодозовому облучению. Гормональный гомеостаз оценивали по данным иммуноферментного, радиоиммунологического и флюорометрического методов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Excel и Statgraphics-5, SPSS 17.0. Установлено, что более раннее начало полового созревания обусловлено ускоренной стимуляцией гипоталамо-гонадной системы вследствие активации центральных механизмов регуляции гонадотропной функции гипоталамуса и преждевременного снятия мелатонинового блокирования этой системы. Обоснована необходимость тщательного диспансерного наблюдения за становлением репродуктивной системы у детей из семей с радиационно обтяженным анамнезом.

Ключевые слова: половое развитие, гормоны, радиация.

Plekhova O.I., Levenets S.O., Borysko G.O., Kostenko T.P., Kashina-Yarmak V.L., Perevozchikov V.V.
 State Institution «Institute of Children and Adolescents Health Care of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

FEATURES OF PUBERTY ONSET IN CHILDREN BORN TO FATHERS WITH BURDENED RADIATION ANAMNESIS. NEUROHORMONAL MECHANISMS

Summary. The study was conducted to determine the neurohormonal mechanisms that underlie the clinical features of puberty onset in children born to parents exposed to low-dose irradiation. Hormonal homeostasis is assessed according to the data of immune-enzyme, radioimmune, and fluorometric methods. Statistical analysis of the data was carried out by means of the application package Excel and Statgraphics-5, SPSS 17.0. It has been established that the earlier puberty onset is caused by accelerated stimulation of pituitary-gonadal system due to activation of central mechanisms of pituitary gonadotrophic function regulation and early reversal of melatonin blockage of this system. Reasonable basis has been suggested for careful clinical supervision over development of the reproductive system of the children from families with burdened radiation history.

Key words: puberty, hormones, radiation.