

М.М. Коренєв,
С.О. Левенець,
Г.О. Бориско,
А.І. Терещенко,
С.Х. Череватова,
В.А. Бондаренко

Інститут охорони здоров'я
дітей та підлітків
АМН України,
м. Харків

Особливості гормональної регуляції процесів статевого дозрівання у дочок ліквідаторів наслідків катастрофи на ЧАЕС

Peculiarities of sexual development hormonal regulation in daughters of participants of Chernobyl accident clean-up

Цель работы: Изучить особенности гормональной регуляции процессов полового созревания у девочек, рожденных от отцов-ликвидаторов последствий катастрофы (ЛПК) на ЧАЭС.

Материалы и методы: С 1998 по 2004 год проведен мониторинг полового созревания 266 дочерей ЛПК 9–15 лет и 266 их сверстниц из семей, не имевших контакта с радиационным фактором.

Результаты: Определено, что течение периода пубертата у девочек, рожденных в семьях ЛПК, отличается от такового у сверстниц из семей без радиационного риска и обеспечивается особенностями гормональной регуляции данного процесса. Гипокортизолемиа в препубертатном периоде является, вероятно, одним из элементов патогенетического механизма, обеспечивающего более раннее начало полового созревания (у 38,2 %). Повышение уровней тестостерона и кортизола в сыворотке крови на начальных этапах пубертата проявляется клинически более быстрым развитием андрогензависимых вторичных половых признаков (ВПП) и большей частотой инвертированного пубертата (у 14,0 %). В дальнейшем замедленное формирование эстрогензависимых ВПП, пролонгированное течение периода становления менструальной функции (у 47,3 %) и в целом пубертата связано со снижением концентрации половых стероидов в сыворотке крови. Системный анализ полученных данных дает основание относить дочерей ЛПК к группе риска по развитию патологического течения полового созревания и свидетельствует о ведущей роли андрогенов в патогенезе выявленных изменений.

Выводы: Особенности гормональной регуляции пубертата обеспечивают определенные нарушения в половом развитии дочерей ЛПК, что требует динамического наблюдения за этим контингентом.

Ключевые слова: дочери облученных отцов, пубертат, половые стероиды, кортизол.

Objective: To study the peculiarities of sexual development hormonal regulation in daughters of participants of Chernobyl accident clean-up.

Materials and Methods: The process of sexual maturation was monitored in 266 daughters of participants of Chernobyl accident clean-up aged 9-15 years and in 266 girls of the same age, whose parents had no contacts with a radiation factor.

Results: It was determined that the course of adolescence in girls from the families of participants of Chernobyl accident clean-up was different from that in their coevals whose parents had no contacts with radiation factor and was provided by peculiarities in hormonal regulation of the process. Hypocortisolemia in the pubertal period is probably one of the elements of the pathogenetic mechanism, which is responsible for the earlier onset of sexual maturation (in 38.2%). At the initial stages of puberty, higher levels of testosterone and cortisol in the blood serum were manifested in clinically noticeable faster development of the androgen-dependent secondary sexual characteristics (SSC) and higher incidence of the inverted puberty (14.0%). Later on a retarded formation of the estrogen-dependent SSC both with prolonged course of the period of menstrual function formation (in 47.3 %) and the proper puberty was connected with a reduction in concentration of sexual steroids in the blood serum. Systemic analysis of the data obtained allows to classify the daughters of participants of Chernobyl accident clean-up as a risk group for the pathological sexual development and testifies to the key role of androgens in the pathogenetic systemogenesis.

Conclusion: The peculiarities in the hormonal regulation in puberty in the daughters of participants of Chernobyl accident clean-up provide definite disorders of their sexual development, which requires a dynamic observation of this group.

Key words: daughters of irradiated fathers, puberty, sexual steroids, cortisol.

Моніторинг становлення репродуктивної системи у дівчаток, народжених у родинах ліквідаторів наслідків катастрофи (ЛПК) на ЧАЕС, виявив деякі особливості її функціонування, а саме, — більш ранній початок та значну частоту інвертованого пубертату, прискорений розвиток андрогензалежних та уповільнений естрогензалежних вторинних статевих ознак (ВСО), збільшення тривалості періоду становлення менструальної функції. Як відомо, статевий розвиток

жіночого організму регулюється, насамперед, статевими гормонами — естрогенами й андрогенами. Помітну роль у цьому процесі відіграють і глюкокортикоїди, зокрема кортизол [1–4]. З огляду на клінічні особливості перебігу пубертату в дівчаток, народжених від опромінених батьків, становить інтерес вивчення характеру гормонального забезпечення процесу статевого дозрівання в обстежуваних даного контингенту, що лежить в основі його порушень.

Методика дослідження

Протягом 1998–2004 рр. було проведено динамічне спостереження за перебігом статевого дозрівання 266 дівчаток 9–15 років, народжених від батьків-ЛНК на ЧАЕС 1986–1987 рр. (матерів-ліквідаторів аварії з дослідження виключали), та 266 їх однолітків, чий батьки не мали контакту з радіаційним чинником.

Згідно з даними медичної документації, позначки про дози радіаційного навантаження мали 78,5 % батьків, поглинута доза становила 0,6–52,6 Рад (у середньому — $19,65 \pm 1,01$ Рад). Дозу інкорпорованого випромінювання не враховували, бо більшість ліквідаторів перебували в зоні після 06.05.86 (дата укриття реактора). Середній вік батьків на період запліднення як в основній, так і групі порівняння, не відрізнявся ($29,10 \pm 0,64$ та $28,90 \pm 0,68$, $p > 0,05$ відповідно). Всі батьки були уродженцями Харківська та Харківської області, переважно українці. У доаварійний період батьки дітей обох груп не мали суттєвих відмінностей у стані ендокринної системи. У післяаварійний період чисельність ендокринних порушень у батьків-ЛНК значно перевищувала первинний рівень.

Проведено клінічне обстеження з визначенням ступеня розвитку вторинних статевих ознак (ВСО) і розподіл дівчаток на підгрупи з урахуванням їх біологічного віку [5]. Залежно від стадії та варіанту перебігу процесу статевого дозрівання у 136 дівчаток основної групи і у 113 групи порівняння було досліджено рівень статевих стероїдів (естрадіолу, тестостерону) і кортизолу в сироватці крові радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів фірми ІВОХ (Білорусь). Статистичну обробку даних проведено за допомогою пакетів комп'ютерних програм Excel і Statgraphics plus 3.0. Вірогідність результатів оцінювали за допомогою непараметричного методу Вілкоксона — Манна — Уїтні. Обчислення значущості розбіжностей часток проводили методом кутового перетворення Фішера. Системний аналіз показників здійснено за допомогою методу кореляційних структур [6].

Результати та їх обговорення

У табл. 1 наведено середні величини вмісту в сироватці крові в дівчаток двох порівнюваних груп естрадіолу (E_2), тестостерону (Т) і кортизолу (К) на різних етапах статевого розвитку. З представлених даних випливає, що у препубертаті середні значення концентрації гормонів, які вивчалися, у дівчаток основної групи і групи порівняння не мають достовірних розбіжностей. На ранній стадії статевого розвитку та в пубертатному періоді у дочок ЛНК визначались більш низькі середні рівні Т та E_2 , ніж у дівчаток групи порівняння, Б та підвищений вміст К тільки на етапі раннього пубертату.

При глибокому аналізі виявлено залежність гормональних показників від паспортного віку дівчаток. Так, у 9-літньому віці у досліджуваних основної групи вміст К у крові виявився вірогідно нижчим, ніж у їх одноліток

із групи порівняння ($437,0 \pm 50,2$ проти $591,0 \pm 76,5$ нмоль/л, $p_u < 0,05$). Клінічні ознаки початкових стадій розвитку ВСО вже мали $38,2 \pm 8,3$ % дівчаток цього віку (у групі порівняння — $18,0 \pm 6,2$ %, $p_\phi < 0,05$). Не можна виключити, що саме зняття «кортизолового блоку» призводить у них до більш раннього старту пубертату.

У 11-літніх дівчаток основної групи, які ще не вступили до власне пубертату, тобто не мали менструацій, висока концентрація Т (вище $3,0$ нмоль/л) спостерігалася вірогідно частіше (у $11,2 \pm 5,2$ %, $p_\phi < 0,05$), ніж у групі порівняння, а вміст E_2 , навпаки, частіше не досягав $0,2$ нмоль/л ($86,1 \pm 5,8$ % проти $67,8 \pm 8,8$ % у групі порівняння, $p_\phi < 0,05$), що вказує на існування вже в цьому віці помірно вираженої гіпоестрогенії. Клінічно ці порушення проявлялися прискореним розвитком андрогензалежних ознак та повільнішими темпами формування естрогензалежної ознаки — грудної залози. Першу і другу стадії формування лобкового оволосіння у цьому віці мали $2/3$ обстежених основної групи і тільки $1/2$ з групи порівняння ($75,7 \pm 7,1$ % і $56,1 \pm 7,8$ % відповідно, $p_\phi < 0,05$). Водночас дефінітивна стадія розвитку грудної залози у 12-річному віці, безпосередньо перед появою менархе, реєструвалася вірогідно рідше, ніж у групі порівняння ($60,0 \pm 6,3$ % проти $78,8 \pm 5,7$ %, $p_\phi < 0,05$). Надалі, до 13 років, вміст у крові E_2 у першій групі практично не змінювався ($0,12 \pm 0,01$ — $0,15 \pm 0,02$ нмоль/л), тобто була відсутня вікова динаміка секреції естрадіолу, а у другій із зазначених груп він підвищувався вдвічі (з $0,15 \pm 0,03$ до $0,27 \pm 0,06$ нмоль/л, $p_u < 0,05$).

У 14–15-річних дівчаток основної групи власне пубертатного періоду (які вже мали менструації) на фоні підвищення концентрації тестостерону у порівнянні з попереднім віковим періодом (з $0,82 \pm 0,38$ нмоль/л у 13 років до $1,93 \pm 0,2$ нмоль/л в 14 років і $1,72 \pm 0,32$ в 15 років, $p_u < 0,05$) рівень естрадіолу достовірно не змінювався ($0,15 \pm 0,02$ нмоль/л, $0,24 \pm 0,05$ та $0,17 \pm 0,03$ нмоль/л відповідно віку, $p_u > 0,05$), що може свідчити, ймовірно, на користь порушення активності фер-

Рівень статевих стероїдів і кортизолу у дівчаток різного біологічного віку
Sexual steroid and cortisole level in girls of various biological age

.....,/.....					
			
		n	•	± m	n	•	± m
.....	31	0,11	0,01	26	0,13	0,01
	31	1,13	0,21	26	0,97	0,18
	К.....	31	371,5	33,9	26	421,0	38,6
.....	68	0,15	0,01	53	0,16	0,02
	68	1,08*	0,13	53	1,28	0,14
	К.....	68	501,8*	29,1	53	428,0	30,9
.....	37	0,20*	0,04	34	0,33	0,04
	37	1,83*	0,26	34	2,60	0,24
	К.....	37	468,4	42,3	34	482,3	42,5

Примітка. * — $p_u < 0,05$ – вірогідні розбіжності між основною и групою порівняння.

ментних систем, що беруть участь у метаболізмі андрогенів.

З огляду на більш високу частоту синдрому неправильного пубертату (СНП) ($14,0 \pm 2,9$ % проти $6,7 \pm 2,2$ %, $p_\phi < 0,05$) і нерегулярного менструального циклу (Ме2) на першому році становлення менструальної функції ($57,3 \pm 6,1$ % проти $25,0 \pm 5,0$ %, $p_\phi < 0,05$) в дочок ЛНК порівняно з дівчатами з родин без радіаційного ризику проведено аналіз гормонального статусу підлітків основної групи в залежності від наявності чи відсутності цих симптомів (табл. 2, 3).

У дівчаток основної групи з порушенням послідовності появи вторинних статевих ознак рівень Т більш як удвічі перевищував цей показник при фізіологічному перебігу пубертату в цій групі (див. табл. 2) та при СНП у дітей групи порівняння ($2,04 \pm 0,46$ проти $0,88 \pm 0,25$ нмоль/л, $p_u < 0,05$). Вміст E_2 і К у крові у всіх порівнюваних групах не відрізнявся.

При нерегулярному менструальному циклі в дівчаток основної групи виявлено достовірне зниження концентрації тестостерону порівняно з однолітками тієї ж групи, які мають правильний ритм менструацій вже на першому році становлення менструальної функції (див. табл. 3). З огляду на його роль як попередника естрадіолу, можна припустити, що порушення в цій ланці механізму регуляції статевого дозрівання і забезпечують пролонгова-

Таблиця 2

Рівень статевих стероїдів і кортизолу у дівчаток з інвертованим та нормальним перебігом пубертату
Sexual steroid and cortisole level in girls with inverted and normal puberty course

.....,/.....					
		
	n	•	± m	n	•	± m
.....	10	0,15	0,02	59	0,15	0,01
.....	10	2,04*	0,46	59	0,94*	0,13
К.....	10	441,0	77,5	59	492,1	28,6

Примітка. Тут і далі: * — $p_u < 0,001$ – вірогідні розбіжності.

Таблиця 3

Рівень статевих стероїдів і кортизолу у дівчаток з регулярним та нерегулярним менструальним циклом
Sexual steroid and cortisole level in girls with regular and irregular menstruation cycle

.....,/.....	••2			••3		
	n	•	± m	n	•	± m
.....	18	0,21	0,03	15	0,34	0,09
.....	18	1,79*	0,26	15	3,05*	0,47
К.....	18	475,7	56,7	15	478,6	80,4

ний перебіг періоду становлення менструальної функції у більшості дівчаток основної групи. Інші значення абсолютних показників гормонального статусу не мали статистично значущих розбіжностей. У той же час при аналізі частоти різних рівнів гормонів установлено, що в основній групі при правильному ритмі менструацій у $93,3 \pm 6,4$ % дівчаток вміст К у крові відповідав межах вікової норми, а при

невстановленому менструальному циклі такі значення виявлено тільки в $66,7 \pm 11,1 \%$ ($p_{\phi} < 0,05$) за рахунок відхилень як у бік зниження його концентрації (нижче 200 нмоль/л у $11,1 \pm 7,4\%$), так і підвищення (вище 700 нмоль/л у $22,2 \pm 9,8 \%$).

Характер кореляційних зв'язків між показниками, їх щільність і якість у дівчаток, народжених у сім'ях ЛНК, свідчать про функціонування вищевказаної системи організму за типом гіперкомпенсації порівняно з ровесницями із родин без радіаційного ризику. Так, коефіцієнт лабілізації, що враховує відносну кількість зв'язків у структурі, в основній групі в $2,5$ разу перевищував показник групи порівняння ($16,67 \%$ проти $6,41 \%$, $p_{\phi} < 0,01$). Це дозволяє розподілити патогенетичний тиск на безліч складових і в такий спосіб зменшити патогенетичне навантаження, що припадає на окремі елементи системи [6].

Відмінності в характері архітекτονіки кореляційних структур склали, згідно з показником кореляційних розбіжностей, $84,62 \%$, що свідчить про деяку перебудову функціональної системи організму дівчат, народжених від ЛНК, порівняно з народженими у звичайних родин і дає підставу відносити їх до групи ризику щодо розвитку патологічного перебігу статевого дозрівання. Крім цього, в основній групі визначалася явна системоутворювальна ознака — тестостерон (показник, що виявляє найбільшу кількість кореляцій з іншими параметрами). Тобто провідна роль у патогенетичному системоутворенні, що лежить в основі порушень статевого дозрівання дівчаток, народжених від ЛНК, належить андрогенам.

Знайдені особливості гормональної перебудови, що супроводжують період статевого дозрівання у дівчаток із сімей батьків ЛНК на ЧАЕС, як і в цілому рівень їх психічного та соматичного здоров'я, зумовлюються впливом складного комплексу екзо- та ендогенних факторів. На цей час ще викликає дискусії думка щодо трансгенеративної передачі стохастичних ефектів іонізуючого випромінювання, імпринтованих механізмів реалізації постчорнобильського стресу [7–9]. Не виключений також негативний вплив на стан систем нейроендокринної регуляції розвитку

дітей та підлітків погіршеної екологічної ситуації в Україні, проявів соціальної дезадаптації в умовах постійнодіючого стресового «фактора Чорнобиля», особливо на сімейному рівні.

Результати дослідження не претендують на розв'язання важливої радіобіологічної проблеми щодо виникнення генетичних ефектів за дії низьких доз радіації. Вони відображують спільну дію багатьох несприятливих факторів навколишнього середовища, які порізно впливають на формування здоров'я дітей залежно від наявності радіологічного анамнезу. Виявлені відхилення від фізіологічного періоду пубертату у дівчаток групи ризику свідчать про необхідність посиленої уваги до становлення їх репродуктивного здоров'я на цьому етапі онтогенезу.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг періоду статевого дозрівання у дівчаток, народжених у родинах ЛНК, відрізняється від такого у ровесниць з родин без радіаційного ризику, що потребує постійного диспансерного спостереження за цим контингентом.

2. Початок статевого дозрівання у дівчаток, народжених від опромінених батьків, характеризується більш раннім формуванням вторинних статевих ознак, ніж у ровесниць групи порівняння, і більшою частотою інвертованого пубертату, що спричиняється порушенням стероїдогенезу. Надалі уповільнення темпів формування естрогензалежних вторинних ознак та періоду становлення менструальної функції пов'язане зі зниженням вмісту E_2 у сироватці крові.

3. Системний аналіз отриманих даних свідчить про деяку перебудову функціональної системи організму дочок ЛНК за типом гіперкомпенсації, що дає підставу відносити їх до групи ризику щодо патологічного перебігу пубертату, причому провідна роль у патогенезі цих порушень належить андрогенам.

Література

1. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Фармация, 2002. — 232 с.

-
2. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. — М.: Мед.информ.агентство, 2001. — 287 с.
 3. Antoniazzi F., Zamboni G., Tato L. // *Pediatr. Med. Chir.* — 1996. — Vol. 18, No 1. — P. 15–18.
 4. Ducharme J. R. *Normal puberty: clinical manifestation and their endocrine control* // Collu R., Ducharme J. R., Guyda H. *Pediatric endocrinology, 2nd Ed.* — New York Press, 1989. — P. 307–330.
 5. Патология полового развития девочек и девушек / Под ред. Ю.А. Крупко-Большовой, А.И. Корниловой. — К.: Здоров'я, 1990. — 232 с.
 6. Зосимов А.Н., Голик В.П. *Системный анализ в медицине.* — Харьков: Торнадо, 2000. — 82 с.
 7. Резников А.Г. // *Лікув. та діагност.* — 2000. — №3. — С. 12–14.
 8. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антошина М.М. и соавт. // *Радиац. биол. Радиоэкол.* — 2001. — Т. 41, №5. — С. 573–579.
 9. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Сусков И.И. и соавт. // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2004. — №5. — С. 43–47.

Надходження до редакції 23.11.2005.

Прийнято 09.03.2006.

Адреса для листування:
Левенець Софія Олександрівна,
Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМНУ,
пр-т 50-річчя ВЛКСМ, 52д, Харків, 61153, Україна