



А.В. Московкина, В.А. Линде, О.З. Пузикова

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ СТРЕССЕ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: moskangel@bk.ru*

Цель: Выявление особенностей нейроэндокринной регуляции при психоэмоциональном стрессе и их роли в формировании менструальной дисфункции у девочек пубертатного возраста с гиперандрогенией (ГА).

Материалы и методы: У 84 пациенток 15-17 лет с различными проявлениями ГА и 30 девочек соответствующего возраста без проявлений ГА в ходе мягкого интеллектуально-эмоционального стресса исследовалось содержание базального и стрессового уровня дофамина, андрогенов, гонадотропных гормонов и половых стероидов в крови.

Результаты: Выявлены существенные отличия уровня базального и стрессового дофамина у пациенток с ГА по сравнению с контрольной группой. У девочек с ГА и нарушениями менструального цикла по сравнению с пациентками без менструальной дисфункции наблюдались более выраженные нарушения секреции дофамина, проявляющиеся достоверным увеличением как его базального уровня, так и достоверным изменением его секреции в ответ на вызванный стресс. Установлена достоверная прямая корреляция уровня дофамина с избытком секреции адреналовых андрогенов, АКТГ и ЛГ, и обратная – с уровнем эстрадиола, что свидетельствовало о патогенетической связи гормонов стресса и ряда звеньев нейроэндокринной регуляции системы репродукции.

Выводы. Результаты проведенного исследования подтверждают важную роль нарушений нейроэндокринной регуляции при стрессе в генезе формирования овариальной дисфункции при синдроме гиперандрогении.

Ключевые слова: дофамин, стресс, гиперандрогения, девочки-подростки, овариальная дисфункция

A.V. Moskovkina, V.A. Linde, O.Z. Puzikova

PECULIARITIES OF NEUROENDOCRINE REGULATION DURING STRESS IN TEENAGE GIRLS WITH HYPERANDROGENIC SYNDROME

*Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: moskangel@bk.ru*

Purpose: To reveal peculiarities of neuroendocrine regulation during psychoemotional stress and their role in the formation of menstrual dysfunction in girls of puberty age with hyperandrogenism.

Materials and methods. In 84 patients at the age of 15-17 with different manifestations of hyperandrogenism and in 30 girls of the corresponding age without manifestations of hyperandrogenism the content of basal and stress level of dopamine, androgens, gonadotropic hormones and sex steroids in blood was studied in the course of mild intellectual and emotional stress.

Results: Considerable differences in the level of basal and stress dopamine in the patients with hyperandrogenism in comparison with control group were revealed. In the girls with hyperandrogenism and menstrual disorders as compared to the patients without menstrual dysfunction more greatly expressed disorders of dopamine secretion were observed; they manifested themselves in the form of reliable increase in its basal level as well as reliable change in its secretion in response to the caused stress. A reliable direct correlation of the dopamine level with the excess secretion of adrenal androgens, adrenocorticotrophic hormones and luteinizing hormones, and inverse correlation – with the level of estradiol were determined that indicated pathogenetic connection between stress hormones and a number of components of neuroendocrine regulation of reproductive system.

Summary: The results of the conducted research confirm an important role of neuroendocrine regulation disturbances during stress in the genesis of ovarian dysfunction formation in case of hyperandrogenic syndrome.

Keywords: dopamine, stress, hyperandrogenism, teenage girls, ovarian dysfunction.



Введение

Синдром гиперандрогении (ГА) – одна из актуальных проблем эндокринологии и гинекологии. Манифестация симптомов ГА может происходить в различные возрастные периоды, однако у большинства женщин первые предпосылки к развитию заболевания проявляются в период пубертата. [1]. Учитывая сложный комплекс взаимосвязанных нарушений на фоне ГА, необходимо всегда проводить диагностический поиск тех патологических звеньев в эндокринной системе, которые могут обуславливать развитие всей гаммы функциональных и морфологических изменений со стороны других органов и систем. В настоящее время 70% населения России живет в состоянии хронического стресса, обусловленного различными внешними и внутренними факторами [2]. Репродуктивная система женщины претерпевает изменения на протяжении всей жизни, что не может не сказаться на функции системы, обеспечивающей реакцию организма на стресс. Первые значительные изменения происходят в пубертатный период, т.е. во время постепенного становления функции половых желез. В это время система, обеспечивающая реакцию организма на стресс, испытывает периодическое и все нарастающее влияние эстрадиола. В период полового созревания организм особенно уязвим для различных воздействий и заболеваний, связанных с нарушением секреции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Становление регуляции менструального цикла у девушек, подвергшихся воздействию психоэмоционального стресса, сопровождается высокой частотой задержки сроков наступления менархе, нарушений менструального цикла на завершающих стадиях полового развития и в дальнейшем, при этом частота проявлений ГА на стадии Р5 достигает 13,2-20,6% [3]. Современные исследования показывают, что мозг ребенка и подростков намного более чувствителен к стрессу, чем мозг взрослых [4]. Все нейроэндокринные реакции на стресс у человека осуществляются с участием катехоламинергической системы. Одним из важнейших гормонов этой системы является дофамин, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников и другими тканями. По химической структуре дофамин относят к катехоламинам и является биохимическим предшественником норадреналина.

Таким образом, представляется актуальным исследование взаимосвязи между уровнями психоэмоционального состояния и нейроэндокринными реакциями, а также их клинического использования в качестве диагностических критериев для раннего выявления регуляторных расстройств, лежащих в основе овариальной дисфункции у пациенток пубертатного возраста с ГА.

Цель исследования - выявить особенности нейроэндокринной регуляции при психоэмоциональном стрессе и их роль в формировании менструальной дисфункции у девочек пубертатного возраста с гиперандрогенией.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 104 девочек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет. I группу составили 42 пациентки с регулярным менструальным циклом, клиническими проявлениями синдрома ГА (акне, гирсутизм различной степени тяжести) и нормальным индексом массы тела. Во

II группу были включены 42 девочки-подростка с аналогичными клиническими проявлениями ГА, нормальным индексом массы тела и нарушениями менструального цикла (НМЦ) преимущественно по типу олигоменореи. В III (контрольную) группу вошли 30 обследуемых 15-17 лет с нормальным менструальным циклом и без клинических проявлений ГА.

Для оценки адаптационных возможностей организма к стрессу исследовался уровень дофамина в плазме крови. Предложенный мягкий интеллектуально-эмоциональный стресс заключался в публичном обратном арифметическом счете в течение одной минуты. Обследование осуществлялось по единому протоколу, включавшему исследование на 4-5 день менструального цикла методом иммуноферментного анализа содержания в сыворотке крови базальных (с 8 до 9 часов утра) и стимулированных в результате стресса показателей дофамина (ДАу и ДАс), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Э2), пролактина, свободного тестостерона (Тс), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭАС), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) и адренокортикотропного гормона (АКТГ). Для изучения особенностей психоэмоциональной сферы у обследуемых подростков анализировалась частота встречаемости субклинической депрессии при помощи шкалы депрессии НИИ им. Бехтерева с вычислением уровня депрессии (УД) по соответствующей формуле. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Применяли многофакторный анализ главных компонент и корреляционный анализ по Спирмену. Достоверность показателей определена по коэффициенту Стьюдента (t). За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ структуры нарушений менструальной функции у девочек-подростков показал, что наибольший удельный вес занимали различные проявления гипоменструального синдрома (81,2%), чаще всего в виде первичной или вторичной олигоменореи (78,1%). Частота вторичной аменореи составила 3,1%. У небольшого числа девочек отмечались нарушения менструального цикла по типу маточных кровотечений (18,7%). Основной дилеммой диагностики тяжести ГА являлось то, что в пубертате умеренная андрогензависимая дермопатия, себорея, кратковременная нерегулярность менструаций и эхографическая картина мультифолликулярных яичников являются у некоторых девочек-подростков вариантами физиологической нормы [5]. Длительность этого периода ранее составляла 3-5 лет, однако многие авторы в последнее время рекомендуют сократить этот срок до 1 года [6]. Клинические проявления ГА выявлялись у всех пациенток обеих клинических групп, при этом у 68,7% девочек-подростков отмечался гирсутизм различной степени выраженности, акне – у 57,8% обследуемых. У 40,2% пациенток с ГА степень гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея превышала 14 баллов, что свидетельствовало о гирсутизме средней и высокой степени. Тяжесть гирсутизма может не всегда соответствовать степени биохимической гиперандрогении. Незначительное повышение уровня андрогенов в периферической крови может сопровождаться выраженным гирсутиз-



мом, и, напротив, выраженная биохимическая ГА может не сопровождаться явлениями гирсутизма. Такое несоответствие между уровнем андрогенов и степенью избыточного роста волос отражает разную индивидуальную чувствительность волосных фолликулов к тестостерону [7].

Общность происхождения клеток, формирующих корковое вещество надпочечников и клеток, составляющих вещество яичников, обуславливает сходство синтезируемых в них гормонов и идентичность ряда ферментов, принимающих участие в стероидогенезе. В результате обследования было выявлено достоверное повышение у всех пациенток с гиперандрогенией по сравнению с контрольной группой концентрации 17-ОП ($p=0,034$), ДГЭА-С ($p=0,041$), Тсв ($p=0,057$), подтверждавшее усиление продукции андрогенов в основной группе больных. Анализ базальной секреции андрогенов по клиническим группам показал достоверное повышение уровня 17-ОП ($p=0,017$), ДГЭА-С ($p=0,034$), Тсв ($p=0,054$) в сыворотке крови во II группе больных по сравнению с I группой, что указывало на более глубокие нарушения в продукции андрогенов у пациенток с нарушенным менструальным циклом. При этом повышение уровня 17-ОП только в 4% случаев было обусловлено результатом точечных генных мутаций, выявленных методом молекулярно-генетического анализа, в связи с чем этим пациентам был установлен диагноз неклассической формы врожденной гиперплазии надпочечников (ВГН).

Уровень базального ДАу в плазме в общей группе пациенток с ГА почти в два раза превышал контрольные значения [4120 (1930,0; 5400,0) пг/мл и 2350 (1030,0; 2900,0) пг/мл, соответственно, $p=0,04$], при этом у девочек-подростков с НМЦ уровень ДАу (табл.1) достоверно превышал соответствующие значения у пациенток без нарушений менструального цикла ($p=0,044$).

Таблица 1.

Показатели суточного ритма дофамина в плазме крови у подростков клинических групп (медианы, квантили)

Группы пациенток (n=84)	Базальный	Стрессовый
1-я группа (n=42)	3975,3 (1930,0;5700,0)	2435,8 (1090,0;4630,0)
2-я группа (n=42)	6346,3 (950,0;8820,0)	3810,6 (1800,0;4700,0)
Контрольная группа (n=30)	2350,0 (1150,0;3250,0)	2650,0 (1150,0;3025,0)
p 1	0,037	0,251
p2	0,015	0,072
p 3	0,044	0,031

Примечание: p – статистические различия между группами: p1 – 1-й и контрольной группой; p2 – 2-й и контрольной группой; p3 – 1-й и 2-й группой

У девочек-подростков II клинической группы уровень базальной секреции ДА превышал средние показатели контрольной группы более чем в 2,5 раза ($p=0,015$). Эти данные подтверждают мнение о том, что нарушение дофаминергической регуляции у обследуемых пациенток может явиться фактором, отягощающим синдром ГА. Причиной данного состояния, возможно, служит исходно неблагоприятный фон, приводящий к активации дофаминергических механизмов и повышению уровня дофамина. Напротив, период функциональной неустойчивости репродуктивной системы подростков и несоответствие адаптационного резерва нуждам созревающего организма приводит к нарушениям системы регуляции и избыточной активации нейрогормональной реакции на стресс. Ранее данный факт был доказан у взрослых женщин с ГА [8].

Исследование стрессовой секреции ДА у девочек-подростков выявило значительное возрастание его уровня у 52,9% пациенток с НМЦ, превысив более чем в 1,5 раза соответствующие показатели у девочек с регулярным менструальным циклом ($p=0,031$). У 47,1% пациенток с клиническими проявлениями ГА и НМЦ было выявлено снижение уровня ДА после стресс-теста по сравнению с ДАу, в то время как подобная динамика уровня ДА определялась лишь у 19,7% обследуемых с ГА и нормальным менструальным циклом ($p=0,024$).

Примечательно, что 42,1% пациенток с ГА в нашем исследовании исходно имели клинические проявления эмоциональных нарушений в виде повышения тревожности и/или наличия субклинической депрессии, что возможно и явилось одним из факторов изменения реакции организма на стресс и вызвало «обеднение» дофаминергического ответа. Так признаки легкой депрессии невротического генеза (УД от 50 до 59 баллов) были зарегистрированы у 13,1% пациенток I группы и у 28,9% II группы, в то время как среди пациенток контрольной группы – только у 5,5% ($p=0,05$ и $p=0,01$ соответственно). При данном виде нарушений эмоциональной сферы клинические проявления слабо выражены и могут проявляться лишь отдельные черты (моносимптомы) — утомляемость, астенизация, нарушение сна, нарушения аппетита. Иногда депрессивные проявления могут быть замаскированы другими психопатологическими расстройствами (тревно-фобическими, ипохондрическими, вегетативными, алгическими и др.). Также у 29,1% обследуемых с ГА имелось указание на предшествующую длительную психотравмирующую ситуацию (утрата близких, развод родителей, неблагополучие в семье), что является косвенным подтверждением участия хронического эмоционального стресса в развитии нарушений менструального цикла. Известно, что в период полового созревания организм особенно уязвим для различных воздействий и заболеваний, связанных с нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, таких как неврозы, депрессия, расстройства аппетита, сезонные аффективные расстройства, синдром хронической усталости, последствия постоянных чрезмерных спортивных нагрузок [9].

Изучение корреляции базального и стрессового уровня ДА с показателями гормонов позволило выявить достоверную прямую связь его содержания с базальной концентрацией в сыворотке крови 17-ОП, ДЭАС, АКТГ (табл.2,3).

Данный факт объясним тем, что стрессовые обстоятельства, чрезвычайная эмоциональная лабильность и



воздействие раздражителей даже невысокой интенсивности у подростков с исходным высоким уровнем тревожности способно настолько резко повышать активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, спо-

собны спровоцировать нарушение выработки АКТГ и, как следствие, к активации адреналовых гормонов, приводящим к снижению функции яичников.

Таблица 2.

Результаты корреляционной связи базального и стрессового дофамина в крови с базальными показателями некоторых гормонов у девочек-подростков с НМЦ

Показатели у Показатели корреляции	17-ОП		ДЭАС		АКТГ		ЛГ		ФСГ		Э2	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Дофамин базальный	0,17	0,09	0,13	0,04	0,78	0,03	0,17	0,06	0,13	0,18	-0,56	0,02
Дофамин стрессовый	0,34	0,05	0,07	0,20	0,51	0,02	0,27	0,04	0,09	0,27	-0,67	0,01

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;

знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;

p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Таблица 3.

Результаты корреляционной связи базального и стрессового дофамина со стрессовыми показателями гормонов у девочек-подростков с НМЦ

Показатели (с) Показатели корреляции	17-ОП		ДЭАС		АКТГ		ЛГ		ФСГ		Э2	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Дофамин базальный	0,74	0,05	0,23	0,03	0,90	0,01	0,71	0,05	0,27	0,10	-0,36	0,07
Дофамин стрессовый	0,51	0,03	0,02	0,09	0,90	0,06	0,71	0,02	0,06	0,24	-0,44	0,05

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;

знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;

p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Наличие прямой корреляционной связи базального и постстрессового ДА с постстрессовым уровнем ЛГ в сыворотке крови у подростков с НМЦ возможно обусловлено патогенетической связью между повышением реактивности нейроэндокринной системы на стресс и изменением цирхорального ритма секреции гонадолиберина [10]. Изменение циклической секреции гонадотропинов в свою очередь приводит к гиперплазии стромы, тека-ткани на фоне уже имеющегося ферментного дефекта стероидогенеза, вследствие чего концентрация эстрадиола в крови не достигает необходимого уровня и имеет монотонный характер. Значимых корреляционных связей дофамина с ФСГ, свободным тестостероном, пролактином у пациенток с ГА выявлено не было. Необходимо также отметить, что у девочек-подростков без нарушений менструального цикла значимых корреляционных связей ДА с вышеуказанными гормональными показателями выявлено не было.

Заключение

Таким образом, у пациенток с клинической ГА наблюдаются более выраженные нарушения дофаминергической регуляции, проявляющиеся в увеличении уровня базального дофамина и значимым изменением секреции дофамина в ответ на психоэмоциональный стресс. Наличие более выраженных изменений секреции дофамина у девочек с менструальной дисфункцией, корреляция дофамина с повышением секреции адреналовых андрогенов и снижением значений эстрадиола подтверждает патогенетическое участие нейрогуморальной реакции на стресс в формировании овариальной дисфункции у девочек-подростков с ГА. Возможными механизмами взаимосвязи стресса и нарушения функции яичников при синдроме ГА являются избыточная стрессорная активации гипоталамо-надпочечниковой системы и нарушения ритма секреции гонадотропинов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Петеркова В.А., Семичева Т.В. Диагностика и лечение синдрома гиперандрогении у девочек-подростков: Методические рекомендации. — М., 2005. — 15 с.
2. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2007. — №3. — С. 28 – 37.
3. Абдурахманова Ф.М., Рафиева З.Х. Репродуктивная система девушек, подвергшихся воздействию психоэмоционального стресса // Вестник Авиценны. — 2008. — №2. — С. 34-37.
4. Goel N., Bale T. Identifying early behavioral and molecular markers of future stress sensitivity // Endocrinology. 2007. Vol. 10. №148. P. 4585– 4591.
5. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — № 6. — С. 41-61.
6. Шаргородская А.В., Пищулин А. А., Мельниченко Г. А. Синдром поликистозных яичников в возрастном аспекте (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2003. — № 1. — 28 с.
7. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 208 с.
8. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринолог. журн. 2006. — № 3.— С. 2–9.
9. Davis J. Prolactin and reproductive medicine // Curr. Opin. Obstet. Gyn. 2004. Vol.16. № 3.—P. 331–337.
10. Laroche J, L Gasbarro, Herman, J.P. Enduring Influences of Peripubertal/Adolescent Stressors on Behavioral Response to Estradiol and Progesterone in Adult Female Mice // Endocrinology. 2009. Vol.8. №150. P. 3717–3725.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 612.017.1+616-003.266:576.172.6+618.396

М.Г. Некрасова, В.А. Кулакова, Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер, В.А. Линде

ФАКТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ РОДОВОМ АКТЕ И ПРИ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: biochem@rniiap.ru

Цель: разработка способа прогнозирования первичной слабости родовой деятельности на основе изучения динамики содержания цитокинов и вазоактивных биорегуляторов.

Материалы и методы: исследована кровь, взятая в конце беременности (38-40 недель), а также в I периоде родов в динамике у 23 женщин с физиологическим родовым актом и у 19 - со слабостью родовой деятельности.

Результаты. При первичной слабости родовой деятельности наблюдается повышение в 2 раза продукции релаксина и уменьшение продукции ФНО- α : до родов – в 1,5 раза, в процессе родов – в 2 раза, относительно данных при физиологических родах. Разнонаправленные изменения содержания ТФР- $\beta 1$ и ИЛ-1 β – повышение первого и снижение второго – являются одной из причин низкой генерации оксида азота в результате снижения активности NO-синтазы под действием этих цитокинов. Высокий уровень релаксина нейтрализует действие эндогенного окситоцина, а снижение продукции ФНО- α и оксида азота обуславливают изменения в содержании внутриклеточного кальция в клетках миометрии.

Закключение. Выявленный характер нарушения внутриклеточной регуляции сократительной активности матки является основой развития слабости родовых сил.

Ключевые слова: слабость родовой деятельности, цитокины, релаксин, оксид азота, NO-синтаза.