

# НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ СТАНОВЛЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

## Н.Ф. ЕФИМЕНКО

к.б.н., заведующий кафедрой лабораторной диагностики и общей патологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

## В.Н. ПЛОТНИКОВА

к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

## Г.И. РЕЗНИЧЕНКО

д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

Одной из важнейших проблем современной медицины является раннее выявление нарушений становления менструальной функции у девочек-подростков. В силу того, что механизм регуляции репродуктивной системы в этот период окончательно не сформирован, система отличается повышенной чувствительностью к действию неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды организма. Поэтому юношеский период можно рассматривать как период риска возникновения нарушений функции репродуктивной системы [4]. Этот период во многом определяет репродуктивное здоровье будущей женщины-матери, поэтому

решение данной проблемы имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Как известно, в стимуляции физического и полового развития женского организма участвуют многие гормоны и биологически активные вещества. Современные представления о сложных процессах регуляции полового созревания девочек пополняются все новыми данными о роли нервных и гуморальных факторов в этом процессе [2, 8]. По мнению ряда авторов, запуск процесса полового созревания зависит от чувствительности гипоталамических центров к половым гормонам, регулирующее воздействие которых реализуется посредством гормонов эпифиза – мелатонина и серотонина [8]. Как известно, у зародышей и новорожденных млекопитающих мелатонин помогает запрограммировать циркадные ритмы и определяет время начала и окончания полового созревания. У человека этот гормон начинает продуцироваться эпифизом вскоре после рождения, его концентрация постепенно повышается, достигая максимума в возрасте 7 лет [1, 6, 7]. Резкое снижение уровня гормона в период полового созревания, продолжающееся в среднем до 20-летнего возраста, способствует активации гонадотропной функции гипофиза, выработке фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, которые оказывают стимулирующее влияние на развитие фолликулов и биосинтез половых гормонов в гонадах. В динамике менструального цикла минимальный уровень мелатонина наблюдается во время овуляции и совпадает с овуляционным пиком ЛГ, а максимум содержания мелатонина приходится на период менструального кровотечения на фоне низкого уровня ЛГ [7]. Этот механизм обеспечивает включение репродуктивной функции человека.

Цель настоящего исследования состояла в изучении особенностей взаимосвязи между мелатонином, серотонином, гонадотропными и половыми гормонами в процессе становления менструальной функции у девочек-подростков г. Запорожья – крупного центра металлургической промышленности и энергетики с неблагоприятной экологической ситуацией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 53 практически здоровые девочки без отклонений физического развития в возрасте 9-17 лет, рандомизированные на три группы. В первую группу вошли 12 неменструирующих девочек 9-12 лет; во вторую – 23 пациентки 13-17 лет с нерегулярными менструациями (через 2-5 мес), менструирующие нерегулярно на протяжении от 6 мес до 1 года; в третью – 18 лиц в возрасте 13-17 лет с установившимся регулярным менструальным циклом, менструирующие на протяжении 2-3 лет.

Все пациентки были обследованы клинически, с учетом физического и полового развития, состояния молочных желез, с использованием тестов функциональной диагностики. Лабораторное обследование включало определение уровней в крови: эстрадиола, тестостерона, пролактина, ЛГ и ФСГ – радиоиммунологическим методом, а также изучение содержания серотонина и мелатонина в крови, экскреции дофамина с мочой – спектрофлуориметрическими методами. Обследование проводили на 5-7-й день менструального цикла при регулярных месячных или дважды с интервалом в 7 дней при отсутствии таковых. Результаты исследования обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты гормонального обследования представлены в таблице.

Как следует из приведенных данных, у **неменструирующих девочек первой группы** (средний возраст  $10,7 \pm 0,4$  года) уровень ЛГ и ФСГ был низким, составлял в среднем  $4,32 \pm 0,51$  и  $4,17 \pm 0,42$  мМЕ/мл соответственно, а средняя величина секреции пролактина –  $292,2 \pm 56,8$  мМЕ/л. У всех пациенток этой группы выявлено низкое содержание эстрадиола, в среднем  $72,7 \pm 6,7$  пмоль/л. При этом среднее содержание мелатонина было равно  $0,74 \pm 0,02$  нмоль/л, а средняя величина концентрации серотонина в крови составила  $0,37 \pm 0,02$  мкмоль/л. Экскреция дофамина соответствовала таковой для данной возрастной группы и равнялась  $82,0 \pm 8,5$  мкг/сут. Полученные результаты подтверждают сложившееся мнение о том, что в препубертатный период гипоталамо-гипофизарная система обладает высоким порогом чувствительности и не реагирует на низкий уровень половых гормонов.

**У подростков второй группы с нерегулярными менструациями** (через 2-5 мес), средний возраст которых составлял  $14,55 \pm 0,33$  года, наблюдалась некоторая тенденция к повышению уровня гонадотропных гормонов по сравнению с девочками первой группы. Однако в большей степени это касалось ЛГ, секреция которого находилась в пределах  $4,61 \pm 0,48$  мМЕ/мл. В то же время уровень ФСГ практически не отличался от такового у неменструирующих девочек и составил в среднем  $4,20 \pm 0,34$  мМЕ/мл. У пациенток второй группы был отмечен высокий уровень пролактина, в среднем  $522,27 \pm 53,3$  мМЕ/л, различие с показателем у неменструирующих девочек было статистически достоверным ( $p_1 < 0,05$ ).

Как известно, уровень пролактина отражает сдвиги в нейроме-диаторной системе гипоталамуса. В частности, снижение уровня дофамина (медиатора, подавляющего секрецию пролактина) сопровождается повышением уровня пролактина в крови [2]. Это можно объяснить дисрегуляцией нейромедиаторных систем, а именно: низким уровнем дофамина и повышенной продукцией мелатонина и серотонина. Последние известны как пролактин-рилизинг-факторы, среднее содержание которых у лиц данной группы имело даже некоторую тенденцию к повышению по сравнению с такими показателями у неменструирующих девочек младшего возраста и составило соответственно  $0,79 \pm 0,043$  нмоль/л и  $0,38 \pm 0,016$  мкмоль/л.

Учитывая особенности биосинтеза мелатонина, а именно образование его из предшественника – серотонина, мы определяли коэффициент отношения мелатонин/серотонин как показатель интенсивности образования мелатонина. У регулярно менструирующих подростков этот показатель составил  $1,75 \pm 0,08$ , что было принято условно за единицу. У неменструирующих девочек этот показатель был равен  $2,0 \pm 0,06$  (1,14), практически таким же он был у пациенток второй группы с нерегулярными менструациями –  $2,1 \pm 0,09$  (1,16). Корреляционный анализ показал, что между соотношением мелатонин/серотонин и уровнями ФСГ и ЛГ наблюдалась обратная корреляционная связь средней силы ( $r = -0,38$ ;  $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ). Эти данные позволяют считать, что запаздывание снижения уровня мелатонина может быть одной из причин задержки становления менструальной функции у девочек. Гиперпролактинемия в свою очередь подавляет синтез и секрецию ЛГ и ФСГ аденогипофизом, вследствие чего снижается биосинтез половых гормонов в яичниках, о чем свидетельствует низкий уровень эстрадиола у девочек данной группы.

**У пациенток третьей группы с установившимся менструальным циклом** (средний возраст  $14,72 \pm 0,29$  года) нейроэндокринные взаимоотношения были близки к таковым у взрослых женщин репродуктивного возраста. Так, уровень ЛГ и ФСГ оказался достоверно выше, чем у неменструирующих и нерегулярно менструирующих девочек первой и второй групп и составил в среднем  $8,42 \pm 0,77$  и  $6,21 \pm 0,42$  мМЕ/мл соответственно ( $p < 0,01$ ). Концентрация пролактина при этом соответствовала уровню гормонов в репродуктивном периоде и равнялась  $264,2 \pm 36,1$  мМЕ/л. Снижение содержания пролактина у пациенток этой группы свидетельствует о нормализации нейроэндокринных взаимоотношений – повышении ингибирующего влияния дофамина на фоне снижения пролактин-рилизинг-факторов (серотонина и мелатонина). Отсутствие или запаздывание снижения уровня мелатонина может быть одной из основных причин расстройства нейроэндокринной регуляции и задержки становления менструальной функции у девочек-подростков. Именно поэтому определение уровня мелатонина может иметь прогностическое значение.

Таким образом, становление менструальной функции у девочек-подростков обусловлено созреванием гипоталамо-гипофизарной системы, связанным со снижением уровня серотонина и особенно мелатонина. Нарушения центральных механизмов регуляции менструальной функции у девочек могут быть следствием хронического стресса, обусловленного высокими физическими и эмоциональными нагрузками в сочетании с неблагоприятными экологическими условиями жизни в большом промышленном городе и определенной наследственной предрасположенности [3, 4]. Усиление секреции гормонов коры надпочечников – неизменный спутник любой стрессорной реакции, и некоторое повышение уровня кортизола, отмеченное у девочек с отставанием становления менструальной функции, также может указывать на определенную роль стресса в данном процессе [5]. Так,

ТАБЛИЦА.  
СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ И МОНОАМИНОВ В КРОВИ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ (M ± m)

Гормоны	Первая группа n = 12	Вторая группа n = 23	Третья группа n = 18
ЛГ, мМЕ/мл	$4,32 \pm 0,51$	$4,61 \pm 0,48$	$8,42 \pm 0,77$ $p < 0,01^*$ $p_1 < 0,01^*$
ФСГ, мМЕ/мл	$4,17 \pm 0,42$	$4,20 \pm 0,34$	$6,21 \pm 0,42$ $p < 0,01^*$ $p_1 < 0,01^*$
Пролактин, мМЕ/л	$292,2 \pm 56,8$	$522,27 \pm 53,3$ $p_3 < 0,01^*$ $p_1 < 0,05^*$	$264,2 \pm 36,1$
Эстрадиол, пмоль/л	$72,7 \pm 6,7$	$79,6 \pm 13,2$	$160,6 \pm 20,9$ $p < 0,05^*$ $p_1 < 0,05^*$
Тестостерон, нмоль/л	$2,1 \pm 0,20$	$3,2 \pm 0,57$	$2,59 \pm 0,52$
Серотонин, мкмоль/л	$0,37 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,016$ $p_3 < 0,05^*$	$0,32 \pm 0,02$
Мелатонин, нмоль/л	$0,74 \pm 0,09$	$0,79 \pm 0,043$ $p_3 < 0,01^*$	$0,56 \pm 0,09$
Дофамин, мкг/сут	$89,0 \pm 8,5$	$102,0 \pm 9,7$	$124,0 \pm 17,7$
Кортизол, нмоль/л	$150,7 \pm 18,7$	$358,7 \pm 35,7$	$295,5 \pm 25,1$
Мелатонин/серотонин	$2,0 \pm 0,06$ (1,14)	$2,1 \pm 0,1$ (1,16)	$1,75 \pm 0,08$ (1)

\* p – по сравнению со второй группой; p<sup>1</sup> – по сравнению с первой группой; p<sup>3</sup> – по сравнению с третьей группой

средняя секреция кортизола у неменструирующих девочек составила  $150,7 \pm 18,7$  нмоль/л, у регулярно менструирующих –  $295,5 \pm 19,7$  нмоль/л, а у подростков с отставанием становления менструальной функции –  $358,7 \pm 25,0$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Антистрессорное повышение уровня мелатонина, коррелирующее с уровнем кортизола, вначале выполняет определенную защитную функцию, однако при хроническом стрессе может стать причиной задержки формирования ритмической активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. В этой связи уменьшение стрессовых воздействий у девочек-подростков и девушек в сочетании с ранней диагностикой и своевременной патогенетически обоснованной коррекцией нарушений менструальной функции, а также повышение устойчивости организма к эмоциональному и физическому стрессу за счет использования немедикаментозных оздоровительных методов, в том числе светотерапии, снижающей уровень мелатонина, будет способствовать сохранению репродуктивного здоровья будущей женщины-матери.

## ВЫВОДЫ

1. Становление менструальной функции у девочек-подростков обусловлено созреванием гипоталамо-гипофизарной системы, связанным со снижением уровня мелатонина и серотонина.
2. Определение уровня мелатонина у девочек-подростков с задержкой становления менструальной функции может иметь диагностическое и прогностическое значение, так как запаздывание возрастного снижения уровня мелатонина может быть одной из основных причин задержки становления менструальной функции.
3. Нарушения центральных механизмов регуляции менструальной функции у девочек могут быть обусловлены в определенной мере влиянием хронического стресса, связанного с высокими физическими и эмоциональными нагрузками девочек-школьниц в сочетании с неблагоприятными экологическими условиями жизни в большом промышленном городе.

Список литературы в количестве 8 источников представлен на сайте

[www.reproduct-endo.com.ua](http://www.reproduct-endo.com.ua)