

СТАН ГОНАДОТРОПНОЇ ТА ПРОЛАКТИНСИНТЕЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ГІПОФІЗА В ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ВСТУП

Особливе значення проблеми збереження репродуктивного потенціалу підлітків пояснюється кризовою демографічною ситуацією в країні, особливо зараз, коли в Україні триває повномасштабна війна. Здоров'я дітей і підлітків є пріоритетом охорони здоров'я будь-якої держави. Бо саме вони найближчим часом забезпечать здоров'я нації.

Період статевого дозрівання пов'язаний з емоційними, гормональними й фізичними змінами. Він знаменує перехід від дитинства до юності та супроводжується складним континуумом фізичних, когнітивних і психологічних процесів розвитку. Час статевого дозрівання є предиктором низки наслідків для психічного здоров'я, соматичних захворювань, репродуктивної функції в дорослому житті та виникнення декількох видів раку [1–3]. Періоду статевого дозрівання властива функціональна напруга системи гіпоталамус-гіпофіз-периферичні ендокринні залози, яка внаслідок дії на організм несприятливих факторів може трансформуватися у стійкі порушення ендокринного статусу, що своєю чергою може спричинити виникнення гінекологічних захворювань і подальше порушення репродуктивної функції [4–6]. Стан репродуктивного потенціалу сучасних дівчат є чинником, який визначатиме відтворення населення та демографічну ситуацію в найближчому майбутньому.

Характер менструального циклу (МЦ) на сьогодні – один з основних фізіологічних показників, за яким оцінюється загальний стан здоров'я. Менструація – це нормальний фізіологічний процес, який відбувається щомісяця протягом усього репродуктивного віку жінок. Однак у підлітків спостерігаються значні коливання МЦ [7–9]. У практичній охороні здоров'я порушення МЦ в період статевого дозрівання встановлюються лише за яскраво виражених клінічних проявів, тому профілактики та раннього лікування практично не існує [10]. Водночас немає сумніву в тому, що репродуктивна функція дорослої жінки багато в чому залежить від природного й гармонійного розвитку всіх її ланок в

дитинстві й під час статевого дозрівання. Усі етапи становлення функції репродуктивної системи дівчинки протягом перших 18 років життя є підготовкою до майбутнього материнства й багато в чому визначають здоров'я не тільки жінки, а й її нащадків. У 2015 році Американський коледж акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) опублікував думку комітету, схваленої Американською академією педіатрії (American Academy of Pediatrics, AAP), у якій містився заклик визнати МЦ життєво важливим показником. Дійсно, регулярні менструації є важливою ознакою здоров'я як дівчат-підлітків, так і жінок [11, 12].

Упродовж перших кількох років МЦ доволі часто нерегулярний, переважно внаслідок ановуляції [13, 14]. 5-й процентиль тривалості МЦ у дівчат протягом першого року після менархе становить 23 дні, а 95-й процентиль – 90 днів. Діагноз олігоменореї (ОМ) можна встановити за міжменструального інтервалу > 90 днів навіть протягом першого року існування менструацій та постійного менструального інтервалу > 45 днів. Частота ОМ коливається від 22 до 48%, причому її розповсюдженість зростає в дівчат із надлишковою масою тіла й ожирінням [14–17]. Виявлення порушень МЦ у підлітковому віці може сприяти ранньому виявленню потенційних проблем зі здоров'ям у період зрілості.

Неослабний інтерес до вивчення гормональних взаємовідносин за ОМ значною мірою пов'язаний із цілою низкою нез'ясованих питань щодо формування і прогресування цього тяжкого захворювання. Сьогодні розлади менструальної функції характеризуються не тільки різними гормональними змінами, а й постулюється їх зв'язок зі стресовими станами й психічними відхиленнями [18]. Практично не має відомостей щодо зміни гормонального фону за різної тривалості розладів менструальної функції.

Мета дослідження: з'ясувати особливості вмісту гонадотропних гормонів і пролактину (ПРЛ) за різної тривалості ОМ у дівчат-підлітків.

В.О. ДИННИК

д. мед. н., заступниця директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
ORCID:0000-0002-7692-1856

С.В. НОВОХАТСЬКА

аспірантка відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
ORCID: 0000-0003-1623-973X

О.Г. ВЕРХОШАНОВА

к. мед. н., завідувачка відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
ORCID: 0000-0002-2793-4060

О.О. ДИННИК

к. мед. н., доцентка кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківського національного медичного університету, м. Харків
ORCID: 0000-0002-2410-2760

А.Є. ДРУЖИНИНА

к. мед. н., молодша наукова співробітниця відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
ORCID: 0000-0002-6699-7865

Г.О. ГАВЕНКО

к. мед. н., молодша наукова співробітниця відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
ORCID:0000-0002-1344-0051

Контакти:

Динник Вікторія Олександрівна
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
61153, Україна, м. Харків,
проспект Ювілейний 52-А
Тел.: +38(050)9736361
E-mail: viktoriadynnik@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.25-30>

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконане за результатами клінічного й параклінічного обстеження 194 дівчат-підлітків 12–18 років із ОМ, які перебували на лікуванні у відділенні дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «ІОЗДП НАМН». Середній вік дівчаток, які взяли участь у дослідженні, становив $15,2 \pm 0,11$ року. Алгоритм обстеження передбачав визначення в сироватці крові рівня лютеїнізувального гормону (ЛГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), ПРЛ. Також у крові визначали вміст глюкози, інсуліну, обчислювали індекс НОМА. Усі гормональні дослідження виконувались на імуноферментному фотометрі Rayto RT 2100C із використанням наборів фірми «Брест Діагностик» (Київ).

Залежно від тривалості ОМ на момент обстеження усі дівчата були розподілені на 4 групи:

- до I групи увійшли 32 дівчинки з тривалістю ОМ до року;
- до II групи увійшли 44 підлітки з тривалістю ОМ до 2 років;
- III групу становили 59 пацієнток з ОМ тривалістю до 3 років;
- IV група складалася з 59 хворих з ОМ тривалістю більше ніж 3 роки.

До групи порівняння (контролю) увійшли 30 дівчат-підлітків без ОМ.

Статистичний аналіз результатів проводився за допомогою програмного забезпечення Statgraphics Plus for Windows 5.0. Були розраховані середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD) для всіх змінних та представлено розрахунок частот. Порівняння груп виконувалося за допомогою t-критерію

Стьюдента, ф-критерію Фішера, U-критерію Вілкоксона-Манна-Вітні. Результати вважалися значущими при $p < 0,05$.

На всі медичні заходи було отримано письмову поінформовану згоду від кожної зареєстрованої учасниці дослідження. Протокол дослідження схвалено Комітетом із біоетики та деонтології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (Протокол №6 від 09.09.2024).

РЕЗУЛЬТАТИ

З'ясовано, що середній рівень гонадотропних гормонів у дівчат-підлітків з ОМ мав вірогідні розбіжності з групою контролю і за порівняння груп між собою (табл. 1).

Середні значення ЛГ вірогідно перевищували аналогічні в групі контролю. Тривалість існування ОМ негативно впливала на рівень ЛГ. За пролонгації захворювання вміст ЛГ збільшувався майже в 3 рази. Сироваткові рівні ФСГ не мали суттєвих відмінностей ані з групою контролю, ані всередині груп, за порівняння їх між собою.

Концентрація ПРЛ вірогідно збільшувалася у дівчат із тривалістю ОМ понад 2 і більше роки. Така тенденція спостерігалася і щодо коефіцієнта ПРЛ / кортизол.

Результати дослідження вмісту гонадотропних гормонів виявили їх високу варіабельність. Збільшення концентрації ЛГ зареєстровано в середньому в 54,7% хворих (рис. 1). Слід зазначити, що найрідше це відбувалося серед хворих за дебюту ОМ протягом першого року менструальної функції ($p < 0,02-0,04$). У міру прогресування захворювання більш характерним ставало зростання рівня ЛГ.

Таблиця 1. Середні рівні гіпофізарних гормонів у дівчат-підлітків з ОМ

Гормони	Статистичний показник	I група	II група	III група	IV група	Всі учасниці з ОМ	Група контролю
ЛГ, мМО/мл	n	32	43	58	59	194	30
	M ± SD	9,60 ± 7,29 ¹	13,50 ± 12,82 ^{1,2}	11,64 ± 9,05 ¹	13,52 ± 11,52 ^{1,4}	12,08 ± 10,69 ¹	4,35 ± 3,22
	Me	7,18	10,03	9,55	9,78	9,47	3,82
ФСГ, мМО/мл	n	32	43	58	58	194	30
	M ± SD	6,47 ± 2,94	7,19 ± 3,05	7,04 ± 2,53	8,09 ± 8,04	7,30 ± 5,01	6,12 ± 2,35
	Me	6,58	7,28	7,19	9,71	6,92	6,09
ЛГ/ФСГ, Од	n	32	43	58	59	194	30
	M ± SD	1,35 ± 0,77 ¹	1,82 ± 1,23 ^{1,2}	1,69 ± 1,16 ¹	1,88 ± 1,27 ^{1,4}	1,71 ± 1,16 ¹	0,77 ± 0,58
	Me	1,34	1,57	1,52	1,64	1,46	0,61
ПРЛ, мМО/л	n	32	44	58	59	194	30
	M ± SD	383,38 ± 198,0	356,98 ± 174,63	410,73 ± 208,631	463,22 ± 246,55 ¹	409,36 ± 214,28 ¹	346,0 ± 157,06
	Me	356,3	316,1	381,40	413,5	370,15	313,02
ПРЛ/кортизол, Од	n	29	39	52	55	176	30
	M ± SD	0,98 ± 0,69	1,05 ± 0,57 ^{1,2}	1,14 ± 0,96 ^{1,3}	1,20 ± 0,59 ^{1,4}	1,12 ± 0,73 ¹	0,83 ± 0,47
	Me	0,87	0,92	0,87	1,12	0,96	0,71

¹ $p < 0,02-0,00000$, за порівняння з групою контролю;

² $p < 0,05-0,03$, за порівняння груп I і II;

³ $p < 0,02-0,01$, за порівняння груп I і III;

⁴ $p < 0,03-0,0002$, за порівняння груп I і IV

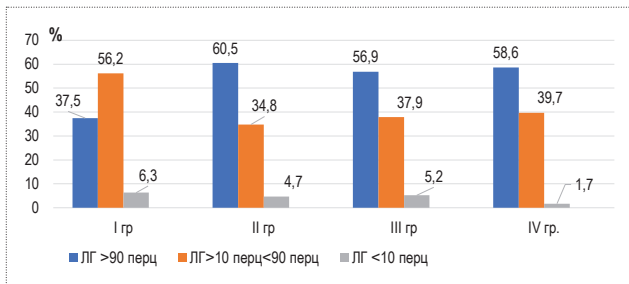


Рисунок 1. Питома вага хворих із різними рівнями ЛГ (перцентилі), %

ФСГ, навпаки, здебільшого коливався в межах фізіологічних значень (рис. 2). Причому в дівчат із менструальним віком до року високих показників ФСГ не спостерігалось взагалі, а ОМ у них перебігала частіше в 1,3–1,4 раза на тлі нормативних значень цього гормону.

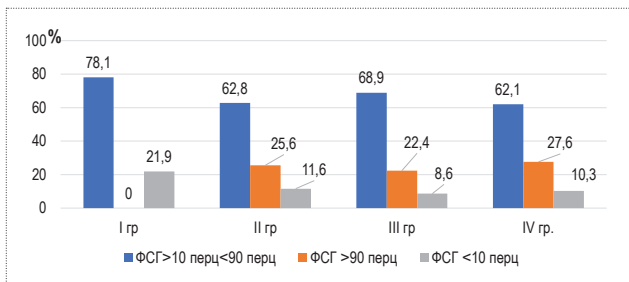


Рисунок 2. Питома вага хворих з ОМ і різними значеннями ФСГ (перцентилі), %

Підвищений рівень ФСГ було виявлено у 22% осіб, а його зниження – у 12% усіх хворих з ОМ, вірогідні розбіжності в групах не простежувалися.

Одним із показників активності гонадотропної функції є співвідношення ЛГ/ФСГ. У дівчат коефіцієнт ЛГ/ФСГ здебільшого знаходився в межах фізіологічних значень. Підвищення цього коефіцієнта реєструвалося в кожній четвертій дівчинки з ОМ на початку формування захворювання. Надалі відсоток підлітків із високими значеннями цього співвідношення зростав у 1,5–1,6 раза. На рисунку 3 представлено дані про частоту різних показників співвідношення ЛГ/ФСГ залежно від тривалості ОМ.

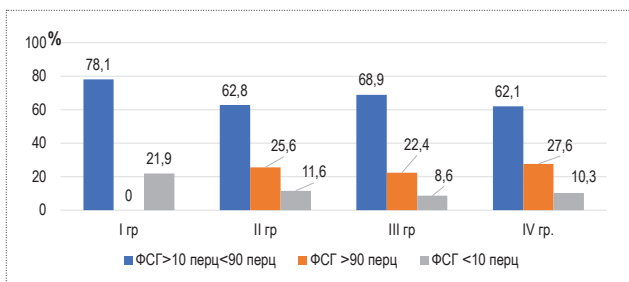


Рисунок 3. Відсоток хворих із різним рівнем ЛГ/ФСГ (перцентилі), %

Нормогонадотропіємія (коли концентрація обох тропних гормонів коливається в межах нормальних значень) і гіпергонадотропіємія (підвищення рівня обох гонадотропних гормонів) реєструвалися практично з однаковою частотою у пацієнток усіх чотирьох груп. Формування ОМ на тлі гіпогонадотропіємії (одночасне зниження ЛГ і ФСГ)

відбувалося в поодиноких випадках (рис. 4). Більш ніж у половини пацієнток ОМ перебігала на тлі дисгонадотропіємії (I група – 53,1%; II група – 53,5%, III група – 50,0%, IV група – 56,9%).

Характерним варіантом дисгонадотропіємії було підвищення ЛГ і нормативні рівні ФСГ ($p < 0,0000$), рідше за все ОМ перебігала на тлі збільшеної концентрації ЛГ і за знижених значень ФСГ ($p < 0,005$) (рис. 5).

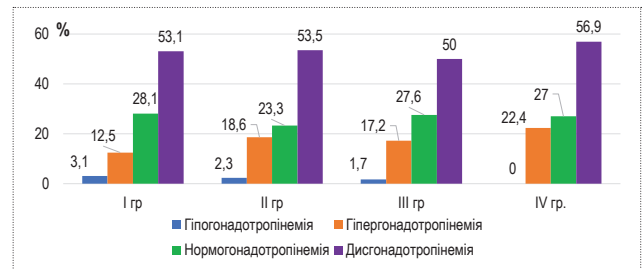


Рисунок 4. Кількість хворих з ОМ і різними варіантами гонадотропіємії, %

На початку формування ОМ найчастішими варіантами дисгонадотропіємії були поєднання високих показників ЛГ і нормативних ФСГ або нормативних ЛГ і знижених ФСГ. За подальшої наявності ОМ переважним стало поєднання високих значень ЛГ і нормативних ФСГ (рис. 5).

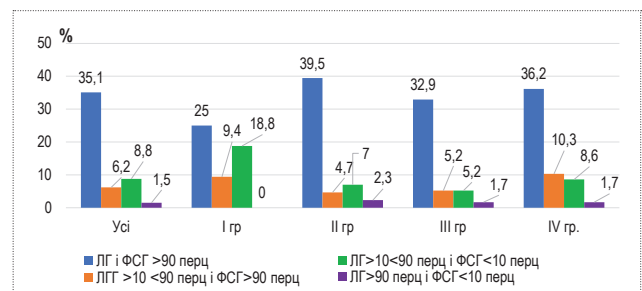


Рисунок 5. Питома вага хворих з ОМ і різними варіантами дисгонадотропіємії, %

Рівні циркулюювального ПРЛ були варіабельними й коливалися від 98 до 1100 мМО/л. Гіперпролактинемія реєструвалася у 16,2% усіх обстежених пацієнток. Підвищення рівня ПРЛ протягом першого року формування ОМ відбувалось у незначній кількості дівчаток (рис. 6). До 3–4 року існування ОМ питома вага таких підлітків значно зросла (6,3% проти 22,4%, $p < 0,014$).

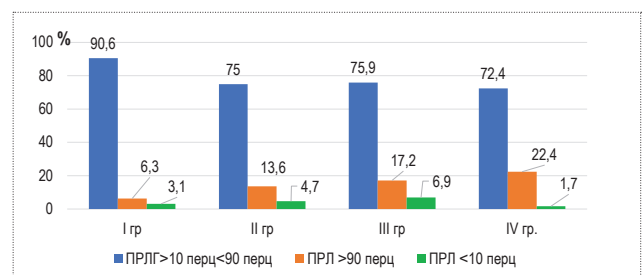


Рисунок 6. Результати частотного розподілу рівня ПРЛ (перцентилі) у хворих з ОМ, %

Біологічні ефекти ПРЛ різноманітні й не обмежуються лише репродукцією. ПРЛ може впливати на метаболічний обмін, імунну функцію, ангіогенез, поведінку, він пов'яза-

ний із кардіометаболічним здоров'ям [19–21] і навіть із канцерогенезом [22]. Численним функціям ПРЛ відповідають різноманітні сигнальні шляхи, які пов'язані як із фізіологічними станами, так і відіграють важливу роль у патомеханізмі захворювань, особливо ендокринних розладів. Вміст ПРЛ можна розглядати як «сенсор» гіпоталамо-гіпофізарної дисрегуляції. Протягом останніх років з'являється дедалі більше публікацій стосовно значення не тільки високих, а й низьких рівнів ПРЛ [20, 23]. Є дослідження, які доводять, що високі рівні ПРЛ асоціюються з більш високою поширеністю ожиріння, непереносністю глюкози та резистентністю до інсуліну [24]. Нещодавно з'явилися публікації, що гіпопролактинемія може бути пов'язана з негативними метаболічними ефектами, як-от дисфункція вісцерального жиру, інсулінорезистентність [25, 26]. У процесі нашого дослідження не було виявлено збільшення кількості хворих із надлишковою масою тіла й ожирінням за низьких значень ПРЛ. Навпаки, за гіпопролактинемії питома вага дівчат з індексом маси тіла більш ніж 85-й перцентиль значно знижувалася і щодо дівчат із фізіологічними параметрами ПРЛ набувала вірогідності ($p < 0,05$) (рис. 7).

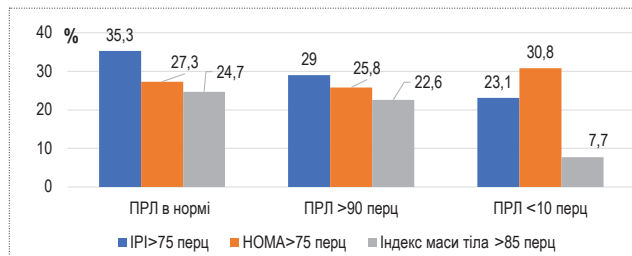


Рисунок 7. Кількість хворих із підвищенням рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ), індексу НОМА (перцентилі) і надлишковою масою тіла за різних значень ПРЛ, %

Гіперінсулінемія, інсулінорезистентність зустрічалися з однаковою частотою незалежно від рівня ПРЛ. Хоча кількість дівчат з інсулінорезистентністю за низьких показників ПРЛ все ж мала тенденцію до збільшення.

Для вивчення кореляційних зв'язків між гонадотропними гормонами й ПРЛ, спрямування змін показників був проведений факторний аналіз. Факторні навантаження можна розуміти як коефіцієнти кореляції між відповідними факторними ознаками. У нашій моделі вони сильно корелювали між собою.

Вважається, що треба брати до уваги всі ознаки, у яких частка дисперсії не менша, ніж частка дисперсії даного фактора. Перший фактор (Ф1) містив 47,9% загальної дисперсії. До нього входять ЛГ (факторне навантаження (ФН) 0,84), ПРЛ (ФН 0,54) і співвідношення ЛГ/ФСГ (ФН 0,92). До другого фактора (Ф2), який містить 28,4% всієї дисперсії, з великим ФН (0,93) входить ФСГ і з трохи меншим ПРЛ (ФН 0,47) (табл. 2).

Отже, між ПРЛ і гонадотропінами за ОМ існують міцні кореляційні зв'язки, які зумовлюють перебіг захворювання.

ОБГОВОРЕННЯ

Найважливішою причиною ОМ є порушення гормональних шляхів і відсутність овуляції. Насамперед це пов'язано з дискоординацією роботи гіпофіза. Розлади в його функці-

Таблиця 2. Структура факторної моделі взаємовідношень гонадотропних гормонів і ПРЛ у хворих з ОМ із зазначенням факторних навантажень

Фактори	Інформативність фактора, %	Назва змінних	Факторні навантаження
Ф1	47,9	ЛГ	0,84
		ПРЛ	0,54
		ЛГ/ФСГ	0,92
Ф2	28,4	ФСГ	0,93
		ПРЛ	0,47

онуванні можуть значно вплинути на нормальний МЦ [27]. Для розвитку фолікулів в яєчниках і виходу ооцитів необхідна передусім злагоджена робота гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ), ПРЛ. Зміни в секретії гіпофізарних гонадотропнів слугують гормональним тригером як індукції статевого дозрівання, так і формування менструальної функції [28].

У нашому дослідженні середні рівні ЛГ, ПРЛ, індексу ЛГ/ФСГ були вірогідно вищими стосовно групи порівняння. Причому зі збільшенням тривалості ОМ вміст цих гормонів і коефіцієнт ЛГ/ФСГ значно зростали. Підвищення концентрації ЛГ відзначалося більше ніж у половини хворих (53,4%). Слід зазначити, що кількість хворих із високими цифрами ЛГ вірогідно зростала за збільшення тривалості існування ОМ ($p < 0,02$), а його референсні значення вірогідно зменшувалися ($p < 0,03$). ФСГ, навпаки, у більшості дівчат коливався в межах фізіологічних значень. Майже у 40% пацієток спостерігалось підвищення індексу ЛГ/ФСГ. Відносний дефіцит ФСГ призводить до зупинки зростання фолікулів, адже ФСГ відповідає за рекрутування фолікулів у яєчниках. Це проявляється наявністю безлічі дрібних фолікулів без домінуючого фолікула, що спричиняє ановуляцію [8, 29].

Гіперпролактинемія реєструвалася у 16,2% хворих з ОМ, що не суперечить даним інших авторів, які вказують що гіперпролактинемія зустрічається у 15–20% жінок із порушеннями МЦ [30, 31].

Зв'язок між гіперпролактинемією і нерегулярністю МЦ добре відомий. Посилення вироблення ПРЛ порушує менструальну функцію, а передбачуваним механізмом цих розладів є пригнічення пульсального вивільнення гонадотропіну, відсутність підвищення рівня ЛГ в середині МЦ і як результат – ановуляторні цикли, які зазвичай асоціюються з таким порушенням менструацій, як ОМ [32].

Гіпопролактинемія лише недавно була описана як хворобливий стан. З'явилися повідомлення про те, що гіпопролактинемія пов'язана з розвитком метаболічного синдрому та порушенням кардіометаболічного здоров'я. Сьогодні пропонується визначення рівня ПРЛ як раннього маркера ризику серцево-судинних захворювань [19, 20].

У процесі нашого дослідження гіпопролактинемія реєструвалася у 6,8% хворих на ОМ. Ми не виявили залежності індексу маси тіла від рівня ПРЛ. На відміну від літературних даних, які стосуються дорослих жінок, у дівчаток низькі цифри ПРЛ були більш характерні для нормативних показників маси тіла, а не надлишкової ваги й ожиріння. Гіперінсулінемія, інсулінорезистентність зустрічалися з однаковою частотою

тою, незалежно від рівня ПРЛ. Хоча кількість дівчат з інсулінорезистентністю за низьких показників ПРЛ все ж мала тенденцію до збільшення.

Для ОМ характерна дисгонаготропіємія. Вона виявляється більш ніж у половини хворих (53,5%) у межах нашого дослідження. Нормогонаготропіємія реєструвалася трохи менше ніж у третини пацієток (26,3%). Приблизно в кожній п'ятої-шостій дівчинки спостерігалася гіпергонаготропіємія (підвищені рівні обох гонадотропних гормонів). Гіпогонадротропіємія (зниження рівня обох гонадотропних гормонів) відзначалася в поодиноких випадках. На початку формування ОМ найчастішими варіантами дисгонаготропіємії були поєднання високих цифр ЛГ і нормативних ФСГ або нормативних ЛГ і знижених ФСГ. За подальшої наявності ОМ переважним стало поєднання високих значень ЛГ і нормативних ФСГ. Тобто формувалася відносна недостатність ФСГ. Це значною мірою обумовлює підвищення індексу ЛГ/ФСГ.

Слід зазначити, що зростання з подовженням тривалості ОМ високих значень ЛГ, ЛГ/ФСГ, ПРЛ може сприяти формуванню у цих дівчат синдрому полікістозних яєчників у майбутньому.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cheng TS, Ong KK, Biro FM. Adverse effects of early puberty timing in girls and potential solutions. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022 Oct;35(5):532–5. DOI: 10.1016/j.jpaa.2022.05.005.
- Le-Ha C, Beilin LJ, Burrows S, et al. Age at menarche and childhood body mass index as predictors of cardio-metabolic risk in young adulthood: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2018 Dec 21;13(12):e0209355. DOI: 10.1371/journal.pone.0209355.
- Steppan M, Whitehead R, McEachran J, et al. Family composition and age at menarche: Findings from the international Health Behaviour in School-aged Children study. *Reprod Health.* 2019;16(1):176. DOI: 10.1186/s12978-019-0822-6.
- Khan L. Puberty: Onset and Progression. *Pediatr Ann.* 2019 Apr 1;48(4):e141–e145. DOI: 10.1186/s12978-019-0822-6.
- Breehl L, Caban O. Physiology, Puberty. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827/>.
- Sopher AB, Oberfield SE, Witchel SF. Disorders of puberty in girls. *Semin Reprod Med.* 2022 Mar;40(1-02):3–15. DOI: 10.1055/s-0041-1735892.
- Anikwe CC, Mamah JE, Okorochukwu BC, et al. Age at menarche, menstrual characteristics, and its associated morbidities among secondary school students in Abakaliki, southeast Nigeria. *Heliyon.* 2020 May 26;6(5):e04018. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04018.
- Itriyeva K. The normal menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022 May;52(5):101183. DOI: 10.1016/j.cppeds.2022.101183.
- Naz MSG, Farahmand M, Dashti S, Tehrani FR. Factors Affecting Menstrual Cycle Developmental Trajectory in Adolescents: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab.* 2022 Mar 2;20(1):e120438. DOI: 10.5812/ijem.120438.
- Ashurova NG, Jumaeva MM. Risk factors promoting the formation of disorders of the menstrual cycle in teenage girls. Literature Review [Internet]. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology.* 2021 Apr 10; 25(4): 1881–1886. Available from: <http://annalsofscbr.ro/index.php/journal/article/view/2710>.
- Gruber N, Modan-Moses D. Menstrual cycle in adolescents: updating the normal pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;106(1):e372–e374. DOI: 10.1210/clinem/dgaa688.
- Vollmar AKR, Mahalingaiah S, Jukic AM. The Menstrual Cycle as a Vital Sign: A Comprehensive Review. 2024: 2024070965. DOI: 10.20944/preprints202407.0965.v1.
- Abbasi S, Naz S, Khalid S, et al. Menstrual Pattern and Common Menstrual Disorders among Adolescent Girls. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences.* 2022. 16(06):1031. DOI: 10.53350/pjmhs221661031
- Gumeniuk O, Chernenkov Y, Ribakova I, et al. Endocrine and menstrual disorders in adolescent girls: clinical parallels. *Endocrine Abstracts.* Bioscientifica. 2019.63:326. DOI: 10.1530/endoabs.63.P326.
- Gandotra N, Mahajan N. To study the menstrual pattern and various menstrual problems among adolescent girls. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2020.4(4): 227–9. DOI: 10.33545/gynae.2020.v4.i4d.650.
- Choudhary A, Nair P, Jungari M, et al. Adolescent Clinic—Need of the Era. *Biosc. Biotech. Res. Comm.* 2021 Jun 18;14(06):41–4. DOI: 10.21786/bbrc/14.6.9.
- Zhou X, Yang X. Association between obesity and oligomenorrhea or irregular menstruation in Chinese women of childbearing age: a cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol.* 2020 Dec;36(12):1101–05. DOI: 10.1080/09513590.2020.1803823.
- Krüger THC, Leeners B, Tronci E, et al. The androgen system across the menstrual cycle: Hormonal, (epi-)genetic and psychometric alterations. *Physiol Behav.* 2023 Feb 1;259:114034. DOI: 10.1016/j.physbeh.2022.114034
- Auriemma RS, Sciarati R, Pirchio R, et al. Cardiometabolic effects of hypoprolactinemia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024 Jul 30. Available from: DOI: 10.1007/s11154-024-09891-z.
- Pirchio R, Graziadio C, Colao A, et al. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 27;13:1015520. DOI: 10.3389/fendo.2022.1015520.
- Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a new perspective on prolactin in metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2020 Apr;31(4):276–286. DOI: 10.1016/j.tem.2020.01.004
- Atıcı ÖK, Govindrajana N, Lopetegui-González I, et al. Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. *Semin Cell Dev Biol.* 2021 Jun;114:159–170. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.10.005.
- Selzer C, Ott J, Dewailly D, et al. Prolactin levels in functional hypothalamic amenorrhea: a retrospective case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Feb;309(2):651–8. DOI: 10.1007/s00404-023-07277-1.
- Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106(3):e1071–e1083. DOI: 10.1210/clinem/dgaa839
- Macotela Y, Ruiz-Herrera X, Vázquez-Carrillo DI, et al. The beneficial metabolic actions of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 23;13:1001703. DOI: 10.3389/fendo.2022.1001703.

ВИСНОВКИ

1. В основі ОМ лежать ендокринні порушення, характерною рисою яких є дисгонаготропіємія, що проявляється переважно високим або нормативним рівнем ЛГ у поєднанні з нормативним або зниженим вмістом ФСГ, що може свідчити про особливості формування ОМ і ризик виникнення в подальшому синдрому полікістозних яєчників.

2. Особливостями гонадотропної функції гіпофіза є зростання кількості дівчат із подовженням тривалості захворювання і підвищенням рівня ЛГ. Збільшується питома вага підлітків, у яких висока концентрація ПРЛ. Все це створює передумови для зростання кількості ановуляторних МЦ і підвищує ризик метаболічних зсувів за пролонгації захворювання.

3. На підставі факторної моделі з'ясовані кореляційні зв'язки ПРЛ із ЛГ ($r = 0,2$; $p < 0,009$) та індексом ЛГ/ФСГ ($r = 0,2$; $p < 0,0008$). Це може свідчити про регулювальну дію ПРЛ на гіпофізарну вісь, що впливає на дозрівання фолікулів, формування ановуляторних МЦ і подовження існування ОМ.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

26. Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, et al. Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine*. 2020 Feb;67(2):331–43. DOI: 10.1007/s12020-019-02170-x
27. Moretti C. Menstrual Disorders Related to Endocrine Diseases. In: Petraglia F, Fauser B. (eds) *Female Reproductive Dysfunction*. [Internet]. *Endocrinology*. Springer, Cham. 2020. Available from: https://link.springer.com/reference/workentry/10.1007/978-3-030-14782-2_4
28. Casas RS, Chuang CH. Menstruation and Secondary Amenorrhea. In: Tilstra SA, Kwolek D, Mitchell JL, Dolan BM, Carson MP (eds) *Sex- and Gender-Based Women's Health*. [Internet]. Springer, Cham. 2020. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-50695-7_5.
29. Itriyeva K. The effects of obesity on the menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022 Aug;52(8):101241. DOI: 10.1016/j.cpped.2022.101241
30. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int*. 2018 Dec 3;2018:9253083. DOI: 10.1155/2018/9253083
31. Almazrouei R, Zaman S, Wernig F, et al. Utility of cannulated prolactin to exclude stress hyperprolactinemia in patients with persistent mild hyperprolactinemia. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021 Jun 22;14:11795514211025276. DOI: 10.1177/11795514211025276
32. Saei Ghare Naz M, Dovom MR, Tehrani FR. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2020 Oct 14;18(4):e106694. DOI: 10.5812/ijem.106694

СТАН ГОНАДОТРОПНОЇ ТА ПРОЛАКТИНСИНТЕЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ГІПОФІЗА В ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ОЛІГОМЕНОРРЕЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

В.О. Диннік, д. мед. н., заступниця директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

С.В. Новохатська, аспірантка відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

О.Г. Верхошанова, к. мед. н., завідувачка відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

О.О. Диннік, к. мед. н., доцентка кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківського національного медичного університету, м. Харків

А.Є. Дружиніна, к. мед. н., молодша наукова співробітниця відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Г.О. Гавенко, к. мед. н., молодша наукова співробітниця відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Мета дослідження: з'ясувати особливості вмісту гонадотропних гормонів (лютеїнізувального (ЛГ) і фолікулостимулювального (ФСГ)) і пролактину (ПРЛ) за різної тривалості олігоменореї (ОМ) у дівчат-підлітків.

Матеріали та методи. Проводилось загальноклінічне обстеження, лабораторне дослідження гонадотропних гормонів, ПРЛ, вуглеводного обміну в 194 дівчат-підлітків віком 12–18 років з ОМ. До групи контролю увійшли 30 дівчат-підлітків без ОМ.

Результати. Середній рівень гонадотропних гормонів у дівчат-підлітків з ОМ мав вірогідні розбіжності з групою контролю і за порівняння груп між собою. Середні значення ЛГ вірогідно перевищували аналогічні в групі контролю. Тривалість існування ОМ негативно впливала на рівень ЛГ. За пролонгації захворювання вміст ЛГ збільшувався майже втричі. Концентрація ПРЛ вірогідно збільшувалася в дівчат за тривалості ОМ понад 2 роки. Майже у 23% хворих виявлені відхилення вмісту ПРЛ, як у бік збільшення, так і зменшення. ФСГ, навпаки, здебільшого коливався в межах фізіологічних значень. Підвищення коефіцієнта ЛГ/ФСГ реєструвалося в кожній четвертій дівчинки з ОМ на початку формування захворювання. Надалі відсоток підлітків із високими значеннями цього співвідношення зростав у 1,5–1,6 раза.

Для ОМ характерна дисгонадотропія. Вона виявлялася більш ніж у половини хворих (53,5%). Нормогонадотропія реєструвалася трохи менше ніж у третини пацієнток (26,3%). У кожній п'ятій-шостій дівчинки спостерігалася гіпергонадотропія (підвищення рівня обох гонадотропних гормонів). Гіпогонадотропія (зниження рівня обох гонадотропних гормонів) спостерігалася в поодиноких випадках. Найчастішими варіантами дисгонадотропії були поєднання високих рівнів ЛГ і нормативних ФСГ або нормативних ЛГ і знижених рівнів ФСГ. Тобто формувалася відносна недостатність ФСГ.

Висновки. Найважливішою причиною ОМ є порушення гормональних взаємовідносин. Підвищення рівнів ЛГ, ПРЛ у міру подовження тривалості ОМ збільшує ризик розвитку синдрому полікістозних яєчників. Незважаючи на коливання ФСГ переважно в межах референсних значень, формується відносна недостатність ФСГ. Навіть знижена концентрація ПРЛ сприяє виникненню метаболічних порушень.

Ключові слова: олігоменорея, підлітки, гонадотропні гормони, пролактин.

THE STATE OF GONADOTROPIC AND PROLACTIN-SYNTHESIZING FUNCTION OF THE PITUITARY GLAND IN ADOLESCENT GIRLS WITH OLIGOMENORRHEA DEPENDING ON THE DISEASE DURATION

V.O. Dynnik, MD, deputy director for scientific work, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv

S.V. Novokhatska, postgraduate student, Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv

O.H. Verhoshanova, PhD, head of the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv

O.O. Dynnik, PhD, assistant professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv

A.Y. Druzhynina, PhD, junior researcher, Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv

H.O. Havenko, PhD, junior researcher, Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv

Objective of the study: to find out the characteristics of the content of gonadotropins (luteinizing (LH) and follicle-stimulating (FSH) hormones) and prolactin (PRL) at different duration of oligomenorrhea (OM) in adolescent girls.

Materials and methods. A general clinical examination, laboratory study of gonadotropins, PRL, carbohydrate metabolism was conducted in 194 adolescent girls aged 12–18 years with OM. The control group included 30 adolescent girls without OM.

Results. The average content of gonadotropins had significant differences with the control group and in comparing the groups with each other. The mean LH values were significantly higher compared to the control group. The duration of OM had a negative effect on the LH level. LH value was increased by almost 3 times during the OM prolongation. PRL value significantly increased in girls with the existence of OM for more than 2 years. Almost 23% of patients had deviations in the content of PRL, both in the direction of increase and decrease. FSH, on the contrary, mostly fluctuated within physiological values. An increase LH/FSH ratio was registered in every fourth girl with OM at the beginning of the disease. Number of girls with high values of this ratio increased by 1.5–1.6 times.

OM is characterized by dysgonadotropinemia. It was found in more than half of the patients (53.5%). Normogonadotropinemia was registered in a less than a third of patients (26.3%). Every fifth to sixth girl had hypergonadotropinemia (both gonadotropin hormones are elevated). Hypogonadotropinemia (both gonadotropin hormones are decreased) was noted in isolated cases. The most frequent variants of dysgonadotropinemia were a combination of high LH and normative FSH, or normative LH and reduced FSH. That is, a relative deficiency of FSH is formed.

Conclusions. The most important cause of OM is a violation of hormonal relationships. An increase in the levels of LH and PRL with the extension of the OM duration increases the risk of polycystic ovary syndrome. Regardless of FSH fluctuations, mainly within reference values, a relative FSH insufficiency is formed. Even reduced PRL leads to the metabolic disorders.

Keywords: oligomenorrhea, adolescents, gonadotropins, prolactin.