

УДК 616.43:616.8-055.2

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ ДОФАМИНА У ДЕВОЧЕК С ПУБЕРТАТНОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

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

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: Moskangel@bk.ru

Цель: исследовать роль дофамина в развитии гиперандрогенной дисфункции яичников у девочек-подростков. У 125 обследуемых девочек-подростков 15–17 лет с проявлениями андрогенной дерматопии (акне, гирсутизм) и нарушением ритма менструаций по типу олиго- и аменореи исследовались показатели дофамина, андрогенов, гонадотропинов и половых стероидов в крови. Контрольную группу составили 20 здоровых девочек-подростков. В ходе проведенного исследования было выявлено, что во II клинической группе, в которую вошли обследуемые с клиническими проявлениями андрогенной дерматопии и нарушениями менструального цикла, по сравнению с представительницами I группы, имеющими только проявления андрогенной дерматопии, отмечено достоверное увеличение секреции дофамина. Нами установлена положительная корреляция гормона с андрогенами, лютеинизирующим гормоном и отрицательная – с эстрадиолом, что указывало на факт влияния дофамина на систему «гипоталамус – гипофиз – надпочечники – яичники». Изменения функционирования дофаминергической системы у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла, корреляция гормона с аденокортикальными андрогенами, гонадотропными гормонами гипофиза и половыми стероидами подтверждает патогенетическое участие дофамина в формировании гиперандрогенной овариальной дисфункции. Возможными механизмами, приводящими к нарушению функции яичников, при гиперандрогении являются чрезмерная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, десинхронизация продукции гонадотропинов и соответственно дисбаланс половых стероидов.

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

ROLE OF DOPAMINE SECRETION IN GIRLS WITH PUBERTAL HYPERANDROGENISM

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

Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: Moskangel@bk.ru

Purpose: to study the role of the dopamine neurotransmitter in the development of hyperandrogenic ovarian dysfunction in adolescent girls. The content of dopamine, androgens, gonadotropins and sex steroids in the blood was studied in 125 surveyed adolescent girls 15–17 years old with manifestations of androgenic dermatopathy (acne, hirsutism) and menstrual rhythm disturbances like oligo and amenorrhea. The control group consisted of 20 healthy teenage girls. In the course of the study, it was revealed that in the II clinical group, in comparison with the I group, a significant increase in dopamine secretion was noted. We have established a positive correlation of the hormone with androgens, luteinizing hormone and negative - with estradiol, which indicated the fact of the influence of dopamine on the hypothalamus-pituitary-adrenal-ovarian system. Changes in the functioning of the dopaminergic system in adolescent girls with menstrual irregularities, the correlation of the hormone with adrenal androgens, pituitary gonadotropic hormones and sex steroids confirm the pathogenetic participation of dopamine in the formation of hyperandrogenic ovarian dysfunction. Possible mechanisms leading to dysfunction of the ovaries in hyperandrogenism are excessive activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, desynchronization of gonadotropin production and, accordingly, an imbalance of sex steroids.

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

В период полового созревания функциональная незрелость репродуктивной системы настолько очевидна, что различные негативные факторы могут только усугублять его течение у подростков. В этом случае становление менструального цикла нередко сопровождается высокой частотой позднего менархе, нарушением цикла и в дальнейшем неизбежно приводит к патологии репродуктивной системы. Развитие симптомов гиперсекреции андрогенов может происходить в различные возрастные сроки – от пубертата до менопаузального периода [1].

Проблема изучения структурно-функциональной организации регуляции дофамина вызывает интерес вследствие того, что нарушение функционирования дофаминергической системы является одним из значимых факторов в патогенезе многих заболеваний [2]. В гипоталамусе и гипофизе дофамин играет роль ингибирующего медиатора, влияющего на секрецию некоторых гормонов [3,4]. Необходимо отметить, что тормозящее действие нейрогомона реализуется при различных его концентрациях, что обеспечивает высокую специфичность регуляции [5]. В связи с тем, что одной из причин патологии репродуктивной системы является синдром гиперандрогении, разработка диагностических критериев гиперандрогенной дисфункции яичников связана с определенными трудностями вследствие полиэтиологичности процесса, а также обусловлена дефицитом исследований в ракурсе особенностей нейроэндокринных взаимоотношений при гиперандрогении и влияния различных факторов на активацию и функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой оси. Существенная связь между андрогенами и функциональной активностью дофаминергической системы головного мозга позволяет задуматься о целесообразности дальнейших исследований влияния гормона на яичниковый и надпочечниковый стероидогенез.

Цель исследования: изучить роль дофамина в развитии гиперандрогенной дисфункции яичников у девочек-подростков.

Материалы и методы исследования

Для осуществления поставленных задач в исследование были включены 125 подростков, обратившихся к детскому гинекологу с жалобами на различные клинические проявления синдрома гиперандрогении и нерегулярный менструальный цикл. Согласно созданным критериям невключения в клинические группы обследуемые не должны были иметь половых контактов, хромосомной патологии, тяжелой соматической патологии, воспалительных заболеваний органов малого таза. I группу составила 1 пациентка с регулярным менструальным циклом и андрогенной дермопатией (акне, гирсутизм) и нормальным индексом массы тела. Во II группу были включены 64 девочки-подростка с аналогичными клиническими проявлениями андрогенной дермопатии (акне, гирсутизм) и нарушениями ритма менструаций. В контрольную группу вошли 20 здоровых девочек-подростков. Состав и характеристика клинических групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Состав и характеристика клинических групп

Группы (n=145)	Возраст, (лет)	Возраст менархе (лет)	Диагноз (шифр МКБ)
I группа (n=61)	15,8 (14,9;16,7)	13,1 (11,7;14,6)	Избыток андрогенов (E28.1)
II группа (n=64)	16,1 (15,4; 17,2)	14,3 (12,9;15,7)	Олигоменорея I и II (N91.3; N91.4), Избыток андрогенов (E28.1)
Контрольная группа (n=20)	16,4 (15.2; 17,7)	12,8 (11,7;13,9)	Пубертатный период (II фаза)

Для оценки показателей нейроэндокринной регуляции, функционального состояния гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-яичниковой осей исследовался уровень дофамина (пг/мл) в плазме крови. Методом иммуноферментного анализа определялись показатели лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (E₂), пролактина, свободного тестостерона (Тсв), общего тестостерона, (Т) дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), дегидроэпиандростерона (ДГЭА), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) и адренкортикотропного гормона (АКТГ).

В исследовании использовалась описательная статистика, с помощью которой оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Статистическая значимость результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Сравнение межгрупповых различий осуществлялось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Уровень значимости был равен 0,05. Статистическая обработка полученных эмпирических данных велась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

Существенными факторами, влияющими на полноценность и исход пубертата, являются материнский анамнез и оценка показателей течения ante- и перинатального периода. В нашем исследовании 25,1% девочек-подростков I клинической группы и 39,1% пациенток II группы (p=0,05) рождены от женщин, имеющих клинические симптомы гиперпродукции андрогенов (гирсутизм, олигоменорея, ановуляция, бесплодие). Кроме этого, нами выявлено, что у 18,1% матерей I группы и 24,6% матерей обследуемых II группы задолго до беременности был установлен диагноз «гиперандрогенизм». При этом нерегулярный менструальный цикл отмечали 10,2% матерей девочек I группы и 23,1% матерей опрошенных II группы (p=0,001). Необходимо отметить, что одним из частых вариантов гиперандрогении является наличие стертых форм, в связи с чем, вероятно, остальные женщины имели регулярный менструальный цикл. В гестационном периоде 32,4% матерей обследуемых отмечали влияние стрессорных факторов (эмоциональный и

физический стресс). Так, в I группе на наличие факта стрессовой ситуации указывали 16,5% женщин, во II группе – 28,9% опрошенных матерей ($p=0,01$). Неблагоприятное течение беременности и родов отмечали 30,7% матерей девочек I группы и 48,5% –II группы ($p=0,04$).

Течение препубертатного периода у обследуемых подростков тоже имело свои особенности. На преждевременное и/или ускоренное адренархе(что, вероятно, явилось показателем избытка андрогенов($p=0,05$)) в I группебыло указано в13,3% случаев,во II группе– в 26,1% случаев. По данным проведенного опроса неправильная последовательность появления вторичных половых признаков по Таннеру была выявлена у 14,9% девочек в I группе и у 28,2% обследованных во II группе($p=0,001$).

При оценке частоты проявлений андрогенной дермопатии в 68,8% случаев отмечался гирсутизм, в 57,3% –акне. Степень гирсутизма далеко не всегда соответствует уровню повышения андрогенов в крови. Незначительное увеличение содержания андрогенов может сочетаться с выраженным гирсутизмом, и наоборот, повышение лабораторных показателей андрогенов может не сопровождаться клиническими проявлениями андрогенной дермопатии. Данное расхождение свидетельствует о различнойчувствительности волосяных фолликулов к тестостерону [6].

Классификация нарушений менструального циклау обследуемых девочек-подростков показала, что частота олигоменореи составила88,8% случаев,а вторичнаяаменореянаблюдалась у 11,2% девочек-подростков. До конца неразрешенным вопросомранней диагностики гиперандрогении является то, что в пубертатном периоде наличие признаков избыточноевливания андрогенов на кожу, олигоменорея, а также мультифолликулярная структура яичников и увеличение их объема у некоторых пациенток могут являться вариантами нормы [7,8]. В тоже время главным показателемрепродуктивного здоровья девочки-подростка всегда был и остается менструальный цикл. В связи с этим поводом для терапевтической настороженности может явитьсянерегулярность менструального цикла через два года после менархе в сочетании с клиническими проявлениями избытка андрогенов. В нашем исследовании девочки-подростки с олигоменореей или вторичной аменореей признаками гиперандрогении в 24,6% случаев имели позднее менархе,что, возможно,является косвенным маркером дисфункции яичников в дальнейшем.

Известно, что главнымисточникомандрогенов в препубертатном периоде и раннем пубертате являются надпочечники. Анализ уровняандрогенов в зависимости от имеющихся нарушений менструальной функции выявил значимое повышение продукции исследуемых андрогенов у девочек с патологическим ритмом менструаций по сравнению с пациентками,

имеющими проявления только андрогенной дерматии. Данный факт объясним преобладанием неклассических генных мутаций и экспансией в девиантный стероидогенез как надпочечников, так и яичников. Степень участия яичников и надпочечников в процессе имеет прямую зависимость от различной чувствительности ферментов, а также обусловлена различным распределением в зонах желез [9]. В результате проведенного исследования выявлено (табл.2), что у девочек, имеющих нарушения менструального цикла, медиана значений дофамина 6346 (970,0; 8940) пг/мл была достоверно выше соответствующих показателей обследуемых без нарушений менструального цикла ($p=0,01$).

Таблица 2

Показатели дофамина в плазме крови у подростков клинических групп

Группы (n=145)	Дофамин (пг/мл)
I группа (n=61)	3975,3 (1930,0;5700,0)
II группа (n=64)	6346,3 (970,0;8940,0)
Контрольная группа (n=20)	2350,0 (1070,0; 2700,0)
p_1	0,04
p_2	0,01
p_3	0,02

Примечание: p – статистические различия между группами: p_1 – I и контрольной группой; p_2 – II и контрольной группой; p_3 – I и II группой

Эти данные не противоречат заключению о том, что изменение дофаминовой системы может явиться триггером, ухудшающим течение гиперандрогенизма [10]. В период физиологической и функциональной незрелости репродуктивной системы имеет место несоответствие фактического резерва адаптационных возможностей запросам созревающего организма, что, несомненно, приводит к нарушениям регуляции и избыточной активации нейроэндокринной системы [11].

При исследовании показателей психоэмоционального фона у 41,2% девочек-подростков с проявлениями гиперандрогении имели место признаки субклинической депрессии или повышенной тревожности. Депрессия легкой степени была отмечена у 23,6% пациенток I группы и у 31,1% II группы. 29,1% девочек в нашей выборке констатировали наличие психотравмирующей ситуации (смерть родственников, неблагоприятные отношения между родственниками), что служит косвенным подтверждением значимости эмоционального фактора в развитии менструальной дисфункции. Данный факт является

подтверждением постулата, что в пубертатном периоде имеет место особая уязвимость структур, ответственных за полноценность функционирования нейроэндокринной системы растущего организма [12,13].

С целью исследования показателей ситуационной и личностной тревожности у обследуемых использовался стандартный опросник Спилбергера–Ханина, где низким считался уровень не более 30 баллов, умеренным – 31–44 балла, высоким – свыше 45 баллов. При анализе частоты встречаемости типов тревожности (рис. 1,2) было отмечено увеличение частоты встречаемости показателя личностной тревожности высокой степени пациенток II группы с нарушениями менструального цикла по сравнению с пациентками I группы ($p=0,007$).

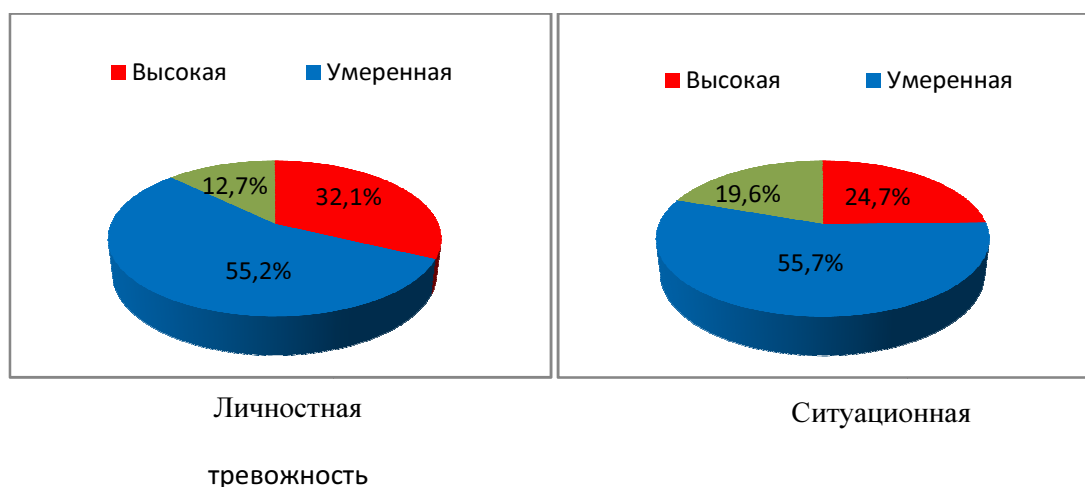


Рис. 1. Частота встречаемости типов тревожности у обследуемых I группы

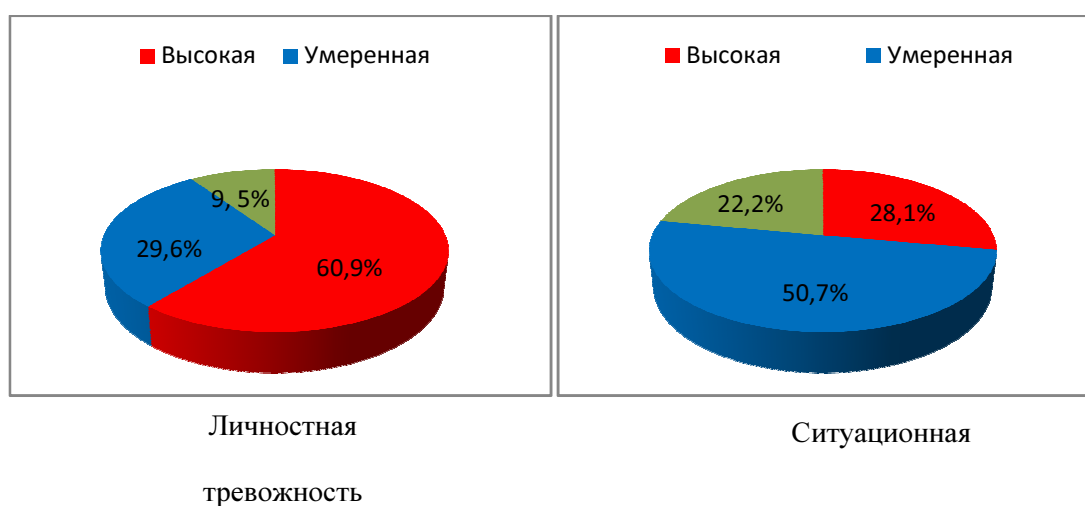


Рис. 2. Частота встречаемости типов тревожности у обследуемых II группы

В I группе обследуемых отмечено возрастание частоты случаев умеренной степени тревожности по сравнению с обследуемыми II группы ($p=0,005$). В частоте случаев проявлений ситуационной тревожности статистических различий выявлено не было.

Исследование связей дофамина с адреналовыми андрогенами позволило выявить прямую статистически достоверную связь гормона с17-ОП, ДГЭА-С, АКТГ(табл.3).Это объясняется тем, что неблагоприятный психоэмоциональный фон оказывает влияние на факторы активации оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники, что проявляется в нарушении синтеза АКТГ, непосредственно контролирующего адекватный уровень андрогенов крови [14].

Таблица 3

Показатели корреляционной связи дофамина у девочек-подростковисследуемых групп

Гормоны	17-ОП		ДГЭА-С		АКТГ		ЛГ		ФСГ		Э ₂	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Дофамин	0,27	0,05	0,53	0,04	0,77	0,02	0,67	0,04	0,94	0,20	-0,44	0,03

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;
 знак (–) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака «–» – о прямой корреляционной связи;
 p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Исследование связей дофамина с гонадотропными гормонами выявило положительную корреляцию нейрого르몬а с ЛГ (p=0,04)у девочек II группы, что, возможно, обусловлено нарушением цирхоральной секреции гонадотропин релизинг-гормона на фоне разбалансированности дофаминергической регуляции [15].Пиковые значения ЛГ оказывают влияние на гиперпластические процессы в тека ткани яичников, что существенно снижает показатели эстрадиола в крови [16]. Данную связь подтверждает обратная корреляция дофамина со значениями эстрадиола крови (p=0,03). Примечательно, что у девочек, не имеющих менструальной дисфункции, корреляции дофамина с вышеуказанными показателями не отмечено.

Заключение

Таким образом, у обследуемых с синдромом гиперандрогенииотмечается статистически значимое увеличение показателей дофамина крови. Нарушения дофаминергической регуляции, связь дофамина с андрогенами, гонадотропинами и половыми стероидами подтверждают вкладнейрого르몬а в формирование гиперандрогенной дисфункции яичников. Наиболее закономерными факторами, ярко демонстрирующими причинно-следственную связь между овариальной дисфункцией и избыточной секрецией

андрогенов, являются активация оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники, десинхронизация продукции гонадотропинов и соответственно половых стероидов.

Список литературы

1. Богатырева Е.М., Новик Г.А., Кутушева Г.Ф. Гиперандрогения пубертатного возраста как фактор снижения фертильности // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 156. № 1. С. 14-21.
2. Шабанов П.Д. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб, 2002. С. 78.
3. Donnelly P. J., Dailey R. A. Effects of dopamine, norepinephrine and serotonin on secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin in ovariectomized, pituitary stalk-transected ewes. *Domestic Animal Endocrinology*. 1991. vol. 8, Is. 1. P. 87-98.
4. Vacher C., Ferrière F., Marmignon M., Pellegrini E., Saligaut C. Dopamine D2 Receptors and Secretion of FSH and LH: Role of Sexual Steroids on the Pituitary of the Female Rainbow Trout. *Gen Comp Endocrinol*. 2002. vol. 127, no. 2. P. 198-206.
5. Purves-Tyson T. D., Handelsman D. J. Testosterone regulation of sex steroid-related mRNAs and dopamine-related mRNAs in adolescent male rat substantia nigra. *BMC Neurosci*. 2012. vol. 13, no. 1. P. 95.
6. Доброхотова Ю.Э. Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 144 с.
7. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Современные представления о синдроме поликистозных яичников // Фарматека. 2016. №3. С. 8-15.
8. Унанян А.Л., Руднева О.Д. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога. М.: Status Praesens, 2014. 20 с.
9. Livadas S. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2015. vol. 82. no. 4. P. 543–549.
10. Finken M. J., Boersma B. A., Rotteveel J. K. Hyperprolactinemia and hyperandrogenism in an adolescent girl presenting with primary amenorrhea. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2013. vol. 166. no. 2. P. 230-231.
11. Sinclair D. T., Purves-Tyson K., Allen K. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain. *Psychopharmacology*. 2014. vol. 231, Is. 8. P. 1581-1599.
12. Абдурахманова Ф.М., Рафиева З.Х. Репродуктивная система девушек, подвергшихся воздействию психоэмоционального стресса // Вестник Авиценны. 2008. №2. С. 34-37.

13. Манухина Е.И., Геворкян М.А., Кузнецова Е.М. Современный взгляд на механизмы нарушений репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией // Проблемы репродукции. 2010. № 6. С. 21-33.
14. Bryant A.S., Greenwood A.K., Juntti S.A., Byrne A.E., Fernald R.D. Dopaminergic inhibition of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Journal of Experimental Biology*. 2016. no. 219. P. 3861-3865.
15. Acevedo-Rodriguez A. Emerging insights into Hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis regulation and interaction with stress. *J. Neuroendocrinology*. 2018. vol. 30, no 10. P. 125.
16. Laroche J., Gasbarro L., Herman P. Enduring Influences of Peripubertal/Adolescent Stressors on Behavioral Response to Estradiol and Progesterone in Adult Female Mice. *Endocrinology*. 2009. vol. 8, no. 150. P. 3717–3725.