

МЕЛАТОНИН И ЕГО ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

Плехова Е. И., Турчина С. И.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков

Достижения современной нейроэндокринологии убедительно подтвердили определение мелатонина как «гормона вездесущего действия», данное R. J. Reiter два десятилетия назад [1]. Мелатонин является синхронизатором суточных биологических ритмов, адаптогеном, обладает выраженным седативным, гипотензивным, антиатеросклеротическим, кардиотропным, антиоксидантным, иммуностимулирующим и противоопухолевым действием, а нарушение его продукции в организме может сопровождаться формированием ряда патологических состояний [2–6]. Среди основных биологических эффектов мелатонина в организме млекопитающих, в том числе и человека, рассматривается его влияние на функционирование половой системы, надпочечников и щитовидной железы [7–9].

История изучения эпифизарно-тиреоидных отношений насчитывает более 40 лет, когда впервые было установлено увеличение

размеров щитовидной железы в ответ на пинеалэктомию и блокирование этого эффекта введением экзогенного мелатонина. Доказано, что действие мелатонина на морфофункциональное состояние щитовидной железы может реализоваться на различном уровне гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (ГГТС) и зависит от времени суток, сезона года, возраста и функционального состояния щитовидной железы [10, 11]. В свою очередь тиреоидные гормоны оказывают влияние на продукцию мелатонина [12].

Учитывая, что начало полового созревания сопровождается выраженным физиологическим снижением продукции мелатонина [8, 13], нам представилось важным проанализировать характер его взаимосвязи с тиреотропным (ТТГ) и тиреоидными гормонами при физиологическом течении пубертата и формировании диффузного нетоксического зоба (ДНЗ), что и стало целью данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 265 детей и подростков 10–16 лет, проживающих в г. Харьков и Харьковской области. Состояние щитовидной железы оценивали в соот-

ветствии с «Протоколами надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (2006). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили с помощью

ультразвукового сканера «SLE-101 PC», лінійним датчиком 51 мм с частотой 7,5 МГц. Результати УЗІ щитовидної залози дозволили виділити дві групи пацієнтів: основна група — пацієнти з ДНЗ (59 дівочек і 84 мальчиків); група порівняння — сверстники з нормальним об'ємом щитовидної залози (40 дівочек і 82 мальчика).

У всіх школярів оцінювали рівень статевих ознак за W. A. Marshall, J. M. Tanner [14]. В залежності отриманих результатів підлітки розподілені на наступні підгрупи: перша підгрупа (препубертат) — діти 10–11 років, у яких відсутні вторинні статеві ознаки, у мальчиків могло бути початкове збільшення яєчок (I стадія за Tanner); друга підгрупа (ранній пубертат) — підлітки 10–13 років, рівень статевих ознак яких відповідає II–III стадії за Tanner (мальчики: G_{2-3} , P_{2-3} , A_{x1-2} , F_0 ; дівочки: M_{a2-3} , P_{2-3} , A_{x1-2} , M_{e0}); третя підгрупа (справді пубертат) — підлітки 14–16 років з рівнем статевих ознак, що відповідає IV стадії за Tanner, менструальний вік менше трьох років.

План дослідження передбачав визначення вмісту мелатоніну в добранічній сечі

у флуориметричним методом [15]; в сироватці крові радіоімунним методом з використанням наборів «Immunotech» (Чехія) визначали концентрацію ТТГ, вільних фракцій тироксину і трийодтироніну (fT_4 і fT_3), загальних фракцій тестостерону (Т), естрадіолу (E_2), пролактину (ПРЛ), інсуліноподібного фактора 1 (ІРФ-1).

Отримані результати досліджень статистично оброблені за допомогою пакету програм «SPSS Statistics 17.0». Проводили оцінку нормальності розподілу змінних з використанням тесту Колмогорова-Смирнова. Розраховували основні статистичні параметри ряду. Дані в тексті представлені у вигляді $(Me) [Lq; Uq]$, де Me — медіана і $[Lq; Uq]$ — межові довірливі інтервали. Достовірність відмінностей показували між групами оцінювали з використанням критерію Вількоксона-Манна-Уїтні (P_U), критерію Крускала-Уолліса (P_H). Для уточнення характеру взаємозв'язку між досліджуваними параметрами проведені факторний і регресійний аналізи. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дослідження рівня мелатоніну в добранічній сечі підлітків дозволило підтвердити отримані нами раніше дані про те, що характер мелатонінпродукуючої активності визначається, перш за все, віком і рівнем статевих ознак [8, 13]. Представлені в табл. 1 значення мелатоніну у пацієнтів з різним рівнем статевих ознак свідчать про зниження продукції епіфізарного гормону в період препубертата. Показники мелатоніну у дітей 10–11 років без вторинних статевих ознак були достовірно нижчі, ніж у підлітків з рівнем статевих ознак, що відповідає III–IV стадії за Tanner. Виявлена закономірність характерна для підлітків обоєго статю і зберігається у хворих з ДНЗ. Також во всіх групах чітко визначається статю диморфізм в продукції мелатоніну, о чому свід-

чать достовірно більш високі значення гормону у мальчиків порівняно з дівочками, маючими сродний рівень статевих ознак.

В групі пацієнтів 14–16 років (справді пубертат) досліджено річний ритм продукції епіфізарного гормону. Дані, представлені на малюнку, свідчать, що у мальчиків-підлітків з ДНЗ в декабрі-январі і апрелі-травні рівень мелатоніну в добранічній сечі був достовірно нижчий, ніж у здорових сверстників. Показники, зареєстровані у дівчат, навпаки, перевищували контрольні значення в январі і февралі (див. малюнок).

При індивідуальному аналізі з урахуванням сезонної вікової норми встановлено, що у 4,1% дівчат і 32,2% мальчиків-підлітків з ДНЗ показники екскреції гормону були нижчі, а у 54,2% діву-

Показатели мелатонина (нмоль/сут.) у подростков с диффузным нетоксическим зобом и группы сравнения на этапах полового созревания

Период полового созревания	Пол	Группа				
		n	больные с ДНЗ (основная)	n	сравнения	$P_{U\ o-c}$
Препубертат	девочки	9	20,50 [18,90; 31,80]	12	26,00 [21,60; 34,75]	> 0,05
	мальчики	21	43,90* [31,10; 56,20]	16	46,90* [38,30; 57,95]	> 0,05
Ранний пубертат	девочки	23	40,60 [25,10; 45,00]	15	39,10 [32,00; 56,70]	> 0,05
	мальчики	41	66,00* [54,90; 80,90]	24	68,50* [42,70; 100,15]	> 0,05
Собственно пубертат	девочки	27	46,15 [40,10; 61,90]	13	58,00 [48,10; 71,45]	> 0,05
	мальчики	19	61,40* [49,30; 78,90]	42	76,95* [54,70; 111,70]	> 0,05
	девочки	59	$P_H < 0,01$ $P_{1-3} < 0,05$	40	$P_H < 0,01$ $P_{1-3} < 0,05$	
	мальчики	84	$P_H < 0,005$ $P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$	82	$P_H < 0,01$ $P_{1-3} < 0,05$	

Примечание. * — $P_U < 0,05$ достоверность отличия показателей у девочек и мальчиков со сходным уровнем полового созревания; P_H — достоверность отличия показателей у подростков одного пола с различным уровнем полового созревания; $P_{U\ o-c}$ — достоверность отличия показателей у подростков основной группы и группы сравнения со сходным уровнем полового созревания.

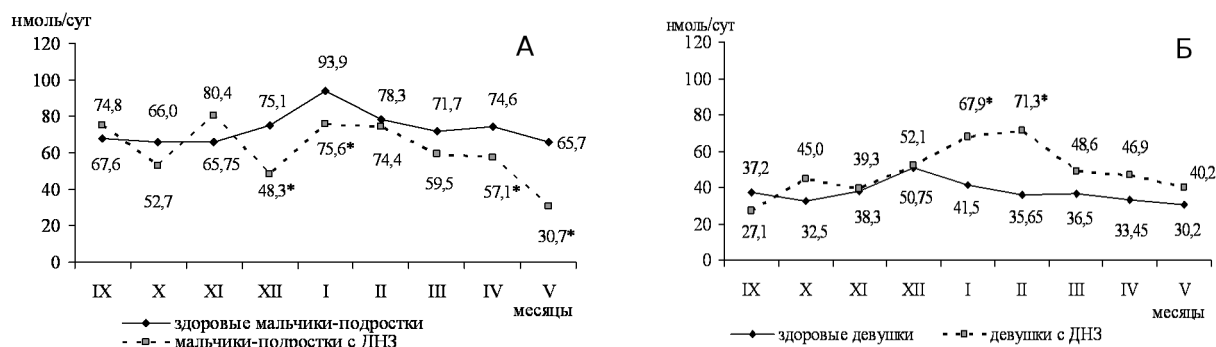


Рис. Годовой ритм экскреции мелатонина (нмоль/сут.) у здоровых подростков и подростков с диффузным нетоксическим зобом (Me).

* — $P_U < 0,05$ достоверность отличия показателей у здоровых подростков и больных с ДНЗ.

шек и у 10,1% мальчиков-подростков — выше контрольных значений, что может объясняться половыми отличиями изменений тиреоидного статуса у пациентов с ДНЗ.

Сопоставляя значения мелатонина, ТТГ и свободных фракций тиреоидных гормонов

у пациентов различных групп мы установили, что в препубертате у детей обоего пола с нормальными размерами щитовидной железы низкие значения мелатонина сочетались с достоверно более высоким уровнем тиреоидных гормонов по сравнению с под-

Показатели тиреоидного статуса у подростков с диффузным нетоксическим зобом и группы сравнения на этапах полового созревания

Период полового созревания	Пол	Гормональный показатель		
		ТТГ, мМЕ/мл	fT ₄ , пмоль/л	fT ₃ , пмоль/л
<i>Больные с ДНЗ (основная группа)</i>				
Препубертат (n = 30)	девочки (n = 9)	1,95 [1,61; 3,10]	18,95 [15,60; 23,05]	4,80 [3,88; 6,00]
	мальчики (n = 21)	2,40 [1,49; 3,50]	16,30 [14,05; 17,80]	4,20 [3,15; 4,90]
Ранний пубертат (n = 64)	девочки (n = 23)	2,30 [1,50; 3,80]	16,00 [14,10; 20,10]	4,30 [3,50; 5,30]
	мальчики (n = 41)	2,50 [1,90; 3,50]	14,95* [12,20; 15,80]	4,30 [3,20; 4,40]
Собственно пубертат (n = 46)	девочки (n = 27)	1,10 [0,74; 2,20]	16,25 [14,70; 19,20]	3,90 [3,40; 4,75]
	мальчики (n = 19)	1,8 [1,40; 3,20]	16,30 [14,40; 17,70]	4,20 [3,20; 4,70]
	девочки	P _Н < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05	P _Н < 0,05 P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05	P _Н < 0,1 P ₁₋₃ < 0,05
	мальчики	P _Н > 0,05	P _Н < 0,05 P ₁₋₂ < 0,05	P _Н > 0,05
<i>Группа сравнения</i>				
Препубертат (n = 28)	девочки (n = 12)	2,32 [1,45; 3,90]	17,30 [15,00; 22,0]	5,10 [3,80; 5,80]
	мальчики (n = 16)	2,30 [1,60; 3,10]	18,20 [14,40; 20,30]	4,00 [3,40; 5,00]
Ранний пубертат (n = 39)	девочки (n = 15)	2,70 [1,50; 3,65]	16,40 [15,21; 17,45]	3,60 [3,60; 3,90]
	мальчики (n = 24)	2,25 [1,80; 3,35]	15,25 [14,20; 17,60]	4,70 [4,20; 6,80]
Собственно пубертат (n = 55)	девочки (n = 13)	2,05 [1,20; 3,5]	16,30 [14,00; 18,80]	4,70 [4,10; 5,60]
	мальчики (n = 42)	2,05 [1,40; 2,60]	15,80 [14,20; 17,00]	3,70 [3,40; 4,80]
	девочки	P _Н > 0,05	P _Н < 0,05 P ₁₋₂ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05	P _Н < 0,1 P ₂₋₃ < 0,05
	мальчики	P _Н > 0,05	P _Н < 0,1 P ₁₋₂ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05	P _Н > 0,05

Примечание. * — P_U < 0,05 достоверность отличия показателей у девочек и мальчиков со сходным уровнем полового созревания; P_Н — достоверность отличия показателей у подростков одного пола с различным уровнем полового созревания.

ростками, имеющими более высокий уровень полового развития (табл. 2). Снижение продукции мелатонина может быть расценено как снятие «эпифизарного блока», способствующее активации тропных функций гипофиза. Описанные изменения в тиреоид-

ном статусе, по-видимому, отражают активацию гипофизарно-тиреоидной системы на фоне нейроэндокринных изменений пубертатного периода.

Существование тесной взаимосвязи между продукцией тиреоидных гормонов, по-

ловыми стероидами и мелатонином нашло свое отражение в уравнении, полученном в ходе выполнения процедуры множественной пошаговой регрессии:

$$(fT_4 = 1,18 fT_3 + 0,19 T + 0,02 M, \\ R^2 = 79,89 \%,$$

$$fT_3 = 9,18 E_2 + 0,16 fT_4, R^2 = 97,58 \%).$$

В свою очередь, тиреоидные гормоны и половые стероиды оказывают непосредственное влияние на продукцию мелатонина. Результаты регрессионного анализа, выполненного в группах с различным уровнем полового развития, свидетельствуют о том, что в период начала формирования вторичных половых признаков значения мелатонина у мальчиков связаны с Т и ТТГ ($M = 2,13T + 15,79 \text{ ТТГ}, R^2 = 94,13 \%$), а у девочек — с E_2 и fT_3 ($M = 98,58 E_2 + 7,79 fT_3, R^2 = 87,03 \%$).

В период собственно пубертата, как у мальчиков, так и у девочек, мелатонин наиболее тесно связан с fT_4 (у мальчиков $M = 8,78 fT_4, R^2 = 83,86 \%$; у девочек $M = 3,61 fT_4, R^2 = 98,24 \%$).

Представленные данные не только указывают на взаимосвязь между тиреоидной системой и мелатонинпродуцирующей активностью, но и позволяют сделать вывод о том, что характер этой взаимосвязи определяется полом ребенка и уровнем его полового развития.

У больных с ДНЗ, также как и у подростков с нормальными размерами щитовидной железы, наибольшие значения fT_4 регистрировали у девочек и мальчиков без вторичных половых признаков, имеющих наименьшие показатели мелатонина. У подростков, уровень полового созревания которых соответствовал II–III стадии по Tanner, напротив, зарегистрированы наиболее низкие значения fT_4 и высокие — ТТГ. Именно в этой группе у трети больных диагностировали зоб 2 степени, о чем свидетельствовало увеличение железы более чем на 50 % от нормативных показателей; у 20,3 % обследованных диагностировали признаки субклинического гипотиреоза. Также установлено, что у девочек без вторичных половых признаков определяются достоверно более высокие значения fT_3 и величины соотношения fT_3/fT_4 (0,27 [0,20; 0,34] у.е.),

чем у менструирующих девушек (0,24 [0,20; 0,27] у.е., $P_U < 0,05$). У мальчиков, напротив, наименьшие значения величины соотношения fT_3/fT_4 определены в случае отсутствия вторичных половых признаков (0,24 [0,20; 0,32] у.е.) в сравнении со значениями, выявленными у подростков с уровнем полового развития, соответствующим II–III стадии по Tanner (ранний пубертат: 0,28 [0,23; 0,35] у.е.; собственно пубертат: 0,29 [0,23; 0,35] у.е., $P_H < 0,10$).

Изменения тиреоидного статуса нашли свое отражение и в характере взаимосвязи между мелатонином и тиреоидными гормонами. Результаты пошаговой множественной регрессии свидетельствуют о том, что у девочек в период препубертата величина мелатонина прямопропорциональна уровню fT_4 и обратнопропорциональна fT_3 ($M = 4,35 fT_4 - 7,72 fT_3, R^2 = 92,56 \%$). У пациенток, находящихся в периоде раннего пубертата, мелатонин наиболее тесно был взаимосвязан с fT_4 и ИРФ-1 ($M = 3,30 fT_4 - 0,05 \text{ ИРФ-1}, R^2 = 95,61 \%$), а в периоде собственно пубертата — с fT_3 ($M = 12,56 fT_4, R^2 = 89,18 \%$).

У мальчиков с ДНЗ без вторичных половых признаков, в отличие от девочек, мелатонин был взаимосвязан не только с уровнем тиреоидных гормонов, но и со значениями ПРЛ, Т и ИРФ-1 ($M = 5,57 fT_4 - 5,75 fT_3 + 0,07 \text{ ИРФ-1} + 1,67 T - 6,4 \text{ ПРЛ}, R^2 = 96,84 \%$); в период раннего пубертата — с fT_4 ($M = 4,69 fT_4, R^2 = 87,34 \%$); у подростков с развернутыми признаками пубертата — с fT_3 и ИРФ-1 ($M = 3,30 fT_3 - 0,15 \text{ ИРФ-1}, R^2 = 94,84 \%$). При индивидуальном анализе установлено, что у мальчиков-подростков с уровнем полового развития, соответствующим III–IV стадии по Tanner, при значениях fT_3 менее 2,0 пмоль/л уровень мелатонина был достоверно ниже (51,40 [41,90; 56,00] нмоль/сут.), чем при нормальных (63,55 [51,45; 80,05] нмоль/сут, $P_{U1} < 0,05$) и повышенных (более 4,5 пмоль/л) показателях fT_3 (76,10 [54,90; 88,90] нмоль/сут, $P_{U2} < 0,05$).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что у подростков с ДНЗ в период препубертата, также как и у здоровых сверстников, происходит уменьшение продукции мелатони-

на, что сопровождается активацией тиреоидной и половой системы. В период раннего пубертата у подростков с ДНЗ, хотя и намечается тенденция к увеличению уровня мелатонина, значения гормона остаются на достаточно низком уровне, что может быть обусловлено высоким риском формирования гипотиреоза у подростков с на-

чальными признаками полового созревания. С изменениями в тиреоидном статусе могут быть связаны и отклонения в годовом ритме продукции эпифизарного гормона. Однако высказанные предположения являются предварительными и требуют дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Установлено существование взаимосвязи между содержанием мелатонина и гормонопродуцирующей функцией щитовидной железы как у здоровых подростков обоего пола, так и у больных с диффузным нетоксическим зобом. Характер этой взаимосвязи определяется полом ребенком и уровнем его биологической зрелости.
2. Выявлены особенности годового ритма продукции мелатонина у подростков с диффузным нетоксическим зобом в зависимости от пола с сохранением основной сезонной закономерности, характерной для здоровых подростков, а именно — снижением продукции эпифизарного гормона в весенний период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reiter R. J. Melatonin: the chemical Expression of Darkness [Text] / R. J. Reiter // Mol. Cell. Endocrinol. — 1991. — Vol. 79. — P. 153–158.
2. Кветная Т. В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии [Текст] / Т. В. Кветная, И. В. Князькин. — СПб.: ВМед., 2003. — 96 с.
3. Мелатонин в норме и в патологии [Текст] / под ред. Ф. И. Комарова [и др.]. — М.: ИД Медпрактика. — М., 2004. — 308 с.
4. Анисимов В. Н. Мелатонин и его место в современной медицине [Текст] / В. Н. Анисимов // Русский мед. журнал. — 2004. — Т. 14, № 4. — С. 269–273.
5. Арушунян Э. Б. Уникальный мелатонин (биологические свойства и фармакология) [Текст] / Э. Б. Арушунян. — Стварополье.: Ст ГМА, 2006. — 400 с.
6. Relkin R. Use of melatonin and syntetic TRH to determine site of pineal ingibition of TSH secretion [Text] / R. Relkin // Neuroendocrinology. — 1978. — Vol. 25. — P. 310–318.
7. Ром-Богуславская Е. С. Эпифиз и щитовидная железа [Текст] / Е. С. Ром-Богуславская // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 8. — С. 88–93.
8. Плехова О. И. Роль мелатоніну в процесі статевого дозрівання [Текст] / О. И. Плехова // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 1985. — № 2. — С. 23–25.
9. Бондаренко Л. А. Современные представления о физиологии эпифиза [Текст] / Л. А. Бондаренко // Нейрофизиология. — 1997. — Т. 29, № 3. — С. 212–237.
10. Бондаренко Л. А. Роль мелатонина в механізмах нейроэндокринной регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи [Текст] / Л. А. Бондаренко, Н. М. Сотник, А. Р. Геворкян // Нейрофизиология. — 2008. — Вып. 40, № 4/5. — С. 465–476.
11. Геворкян А. Р. Вплив мелатоніну на добові ритми функціонування пінеальної залози та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи при старінні [Текст]: Автор. дис. канд. біол. наук: 14.01.14. — Х., 2011. — 22 с.
12. Бондаренко Л. А. Влияние избытка и недостатка тиреоидных гормонов в организме на концентрацию мелатонина в крови у половозрелых самцов крыс [Текст] / Л. А. Бондаренко // Бюлл. эксперимен. биол. и мед. — 1991. — Т. 111, № 6. — С. 590–591.
13. Плехова Е. И. Экскреция мелатонина у здоровых мальчиков-подростков в процессе полового созревания [Текст] / Е. И. Плехова, С. И. Турчина, О. О. Хижняк, С. Х. Череватова // Вест. пробл. биол. и мед. — 1998. — Вып. 23. — С. 89–93.
14. Marshall W. A. Variations in the pattern of pubertal changes in boys [Text] / W. A. Marshall, J. M. Tanner // Arch. Dis. Child. — 1970. — Vol. 45. — P. 13.
15. Метод определения мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче [Текст] / Г. В. Зубков, В. Д. Петрушин, В. А. Чижиженко, А. А. Анискина // Сб. науч. трудов. Харьк. мед. института. — Х., 1974. — Вып. 109. — С. 77–81.

МЕЛАТОНІН ТА ЙОГО МОЖЛИВА УЧАСТЬ У РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

Плехова О. І., Турчина С. І.

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

Вивчено продукцію мелатоніну у здорових підлітків 10–16 років та їх однолітків з дифузним нетоксичним зобом. На підставі математичного аналізу його взаємодії з тиреоїдними і статевими гормонами, тиреотропіном, пролактином і інсуліноподібним фактором росту 1 типу доведено участь мелатоніну у регуляції гормонопродукуючої функції щитоподібної залози, характер якої залежить від етапу статевого дозрівання і статі підлітка.

К л ю ч о в і с л о в а: мелатонін, дифузний нетоксичний зоб, статеve дозрівання.

МЕЛАТОНИН И ЕГО ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

Плехова Е. И., Турчина С. И.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины» г. Харьков

Изнчена продукция мелатонина у здоровых подростков 10–16 лет и их сверстников с диффузным нетоксическим зобом. На основании математического анализа его взаимодействия с уровнями тиреоидных и половых гормонов, тиреотропином, пролактином и инсулиноподобным фактором роста 1 типа доказано участие мелатонина в регуляции гормонопродуцирующей функции щитовидной железы, характер которого зависит от этапа полового созревания и пола подростка.

К л ю ч е в ы е с л о в а: мелатонин, диффузный нетоксический зоб, половое созревание.