

РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ГОНАДОТРОПИНОВ И ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ЗДОРОВЫХ МАЛЬЧИКОВ 1–3 МЕСЯЦЕВ

Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Захарова Н.Б., Львова О.В.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов

РЕЗЮМЕ

Период физиологической постнатальной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в первые месяцы жизни определен как мини-пубертат. В статье представлены результаты иммуноферментного анализа гонадотропинов и половых гормонов в сыворотке крови 40 здоровых мальчиков в возрасте 1–3 мес. Результаты исследования явилось определение референсных концентраций лютеонизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, андростендиона, дигидротестостерона, антимюллера гормона в сыворотке крови мальчиков 1–3 мес жизни. Полученные величины были сопоставлены с показателями соответствующих гормонов у мальчиков пубертатного возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мини-пубертат, гонадотропины, половые стероиды, мальчики 1–3 мес, референсные значения.

Введение

Созревание гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы происходит в несколько этапов, каждый из которых играет определенную роль в развитии гонад и становлении репродуктивной функции. Одним из таких этапов является мини-пубертат – период физиологической постнатальной активации гипоталамо-гипофизарной системы и половых желез. Мини-пубертат характеризуется повышением гонадотропинов и половых стероидов в сыворотке крови новорожденных мальчиков со второй недели жизни до 3–6-го мес постнатального развития, после чего уровень половых гормонов резко снижается и сохраняет эти значения до наступления полового созревания [1–4]. При этом внешний вид наружных гениталий не имеет видимых изменений, оценка тестикул при помощи орхидометра Прадера не позволяет выявить значимые изменения объема гонад [2, 5, 10]. Гормональное обследование в период мини-пубертата является определяющим в диагностике врожденных нарушений полового развития [6–9]. Однако референсные значения гормонов для мальчиков данной возрастной группы не установлены, не изучены гормональные взаимосвязи постнатально-

го периода, нет четких критериев гипофизарной и гонадной дисфункции.

Цель исследования – определить референсные значения гонадотропинов и половых гормонов сыворотки крови у мальчиков в период мини-пубертата.

Материал и методы

Проведено гормональное обследование 40 здоровых мальчиков в возрасте 1–3 мес. В исследование были включены мальчики, рожденные на 38–40-й нед гестации (доношенные новорожденные), имеющие массу тела при рождении от 2700 до 3800 г и рост не менее 48 см. Группу сравнения составили 80 здоровых мальчиков в возрасте 11–15 лет, имеющих II–IV стадии полового развития по Таннеру.

Обследование включало клинический осмотр с прицельной оценкой наружных половых органов, орхидометрию, генитометрию. Гормональное обследование выполнено в условиях центральной научно-исследовательской лаборатории НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ (г. Саратов). Согласие родителей детей на проведение клинического осмотра, забора крови и гормонального обследования получено.

Определение концентрации лютеонизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, антимюллера гормона (АМГ) проводилось методом прямого твердофазного иммунофер-

ментного анализа, основанного на принципе конкурентного связывания. В качестве биологического материала использовали сыворотку крови человека в количестве 100 мкл на одно исследование. Методика определения андрогенов (тестостерона/андростендиона/дигидротестостерона) основана на иммуносорбции уникального антигенного участка молекулы тестостерона. Образцы сыворотки крови пациентов, содержащие эндогенный тестостерон, инкубируются в лунках с конъюгатом тестостерона, меченного пероксидазой хрена. Интенсивность полученного окрашивания соответствует количеству связавшегося конъюгата и обратно пропорциональна концентрации тестостерона в сыворотке. Методика определения гонадотропинов также основана на иммуносорбции уникального антигенного участка эндогенного гонадотропина и специфической моноклональной антисыворотки. В результате инкубации образуется тройной иммунный комплекс, иммобилизованный на твердой фазе. Интенсивность полученного окрашивания прямо пропорциональна концентрации гонадотропина (ЛГ/ФСГ) в сыворотке. Исследования выполнялись на анализаторе Stat Fax (США) с использованием наборов реагентов производства ЗАО «ДРГ Техсистемс» (Россия) и DSL (США).

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета программ XLStatistics, Version 4.0. Данные представлены в виде среднего значения M и стандартного отклонения SD ; медианы Me и межквартильного интервала (Q_1 – Q_3) с уровнем надежности 95%.

Результаты

При клиническом осмотре все дети имели соответствующие возрасту показатели роста, нормотрофию, правильное строение наружных половых органов. Гонады были определены на дне мошонки методом пальпации у всех мальчиков. Средний объем гонад при проведении орхиометрии составил ($2,3 \pm 0,5$) мл, средняя длина полового члена – ($3,3 \pm 0,4$) см.

Результаты гормонального обследования мальчиков 1–3 мес были сопоставлены с аналогичными гор-

мональными показателями сыворотки крови здоровых мальчиков 11–15 лет, имеющих II–IV стадию полового развития по Таннеру. Сравнительная характеристика репродуктивных гормонов здоровых детей в зависимости от возраста и стадии полового развития представлена в табл. 1.

При определении гонадотропных гормонов в сыворотке крови мальчиков первых месяцев жизни концентрация ЛГ составила 3,3 (2,7–4,1) мМЕ/мл, ФСГ – 0,9 (0,7–1,2) мМЕ/мл, соотношение ЛГ/ФСГ – 3,5 : 1. Как видно из таблицы, уровень гонадотропинов в период мини-пубертата практически соответствовал III–IV стадии полового развития.

Показатели концентрации тестостерона в сыворотке крови мальчиков первых месяцев жизни составили 1,6 (1,3–1,8) нг/мл. В группе сравнения у мальчиков со стадией полового развития G_2 по Таннеру тестостерон определялся в диапазоне 1,6–3,4 нг/мл, со стадией полового развития G_3 – 4,6–8,8 нг/мл. Полученные результаты показали, что концентрация тестостерона в сыворотке крови здоровых мальчиков в постнатальный период сопоставима с показателями начала пубертата.

Уровень андрогенов у мальчиков первых месяцев жизни – дегидроэпиандростерона, андростендиона, дигидротестостерона соответствовал показателям препубертатного периода (табл. 1).

При исследовании антимюллера гормона его уровень у детей первых месяцев жизни составил 129 (104,2–153,4) пг/мл. Все мальчики пубертатного возраста имели физиологически низкий для данного возрастного периода показатель АМГ: 1,9 (0,3–2,5) пг/мл.

Обсуждение

При сравнении полученных показателей репродуктивных гормонов мальчиков в период мини-пубертата с результатами гормонального обследования подростков было обнаружено, что уровень гонадотропинов практически соответствовал III–IV стадии полового развития.

Таблица 1

Референсные значения гормонов сыворотки крови у здоровых детей в зависимости от возраста и стадии полового развития (Me (Q_1 – Q_3))				
Показатель	Группа			
	Здоровые мальчики 1–3 мес (мини-пубертат) ($n = 40$ (G_1))	Здоровые мальчики 11–15 лет		
		G_2 ($n = 20$)	G_3 ($n = 30$)	G_4 ($n = 30$)
ЛГ, мМЕ/мл	3,3 (2,7–4,1)	1,5 (1,4–3,2)	3,4 (2,7–5,1)	2,7 (1,1–3,5)
ФСГ, мМЕ/мл	0,9 (0,7–1,2)	2,0 (2,3–4,3)	1,3 (0,7–2,1)	1,3 (0,8–2,0)
Тестостерон общий, нг/мл	1,6 (1,3–1,8)	1,95 (1,6–3,4)	5,2 (4,6–8,8)	7,8 (6,3–11,8)
ДГА-S, мкг/мл	0,2 (0,1–0,3)	1,2 (0,65–1,8)	1,7 (1,4–2,0)	
Андростендион, нг/мл	0,15 (0,1–0,2)	1,1 (0,7–1,7)	1,9 (1,5–2,1)	
Дигидротестостерон, пг/мл	284 (210–328)	593 (335–873)	852 (604–984)	
АМГ, пг/мл	129,0 (104,2–153,4)	1,9 (0,3–2,5)		

Примечание. G₁, G₂, G₃, G₄ – стадии полового развития по Таннеру.

Таблица 2

Сравнительная таблица референсных значений гонадотропинов, тестостерона и антимюллерова гормона у мальчиков 2–3 мес (по данным различных авторов)				
Показатель	Финляндия (n = 300)	Дания (n = 399)	Франция (n = 215)	Китай (n = 79)
Источник	Suomi A.M., Katharina M.M. et al., 2006	Suomi A.M., Katharina M.M. et al., 2006	[8]	[3]
Тестостерон, нмоль/л	3,26 (0,64–7,90)	3,30 (0,58–7,69)	0,52–4,79	8,53(3,85–19,52)
ЛГ, ед/л	1,75 (0,58–4,04)	1,77 (0,55–4,11)	0,5–7,1	3,5(0,7–6,6)
ФСГ, ед/л	1,30 (0,49–2,92)	1,18 (0,41–3,04)	0,2–4	3,4(0,5–6,3)
ЛГ/ФСГ	1,2–1,4	1,4–1,6	2,5–1,75	1,4–1,0
ЛГ/тестостерон	0,54 (0,18–2,16)	0,54 (0,16–2,52)		0,4 (0,18–0,34)
АМГ, пмоль/л			260–1157	
нг/мл			36,4–162	

Концентрация тестостерона была сопоставима с показателями начала пубертата.

В литературе представлены референсные значения репродуктивных гормонов в период мини-пубертата мальчиков Финляндии, Дании, Франции, Китая. В табл. 2 приведена их сравнительная характеристика. Сравнительный анализ референсных значений для различных популяций подтверждает, что уровень репродуктивных гормонов имеет этнические и региональные особенности. Собственные данные мы сопоставили с имеющимися в литературе нормативными показателями гонадотропинов, тестостерона и антимюллерова гормона некоторых европейских стран. Медианы тестостерона, лютеонизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, полученные в результате нашего исследования, несколько отличались от показателей, представленных учеными Финляндии и Дании, но соотношения этих гормонов практически соответствовали представленной в литературе выборке. Интервалы референсных значений отличались меньшим диапазоном, но укладывались в пределы от 2,5 до 97,5 центиля для соответствующих показателей европейских стран. Это подтверждает достоверность полученных нами данных и возможность рекомендовать их для практической работы при оценке функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у детей первых месяцев жизни.

Заключение

Таким образом, методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «ДРГ Техсистемс» установлены референсные значения в сыворотке крови лютеонизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, антимюллерова гормона для здоровых мальчиков 1–3 мес жизни, которые можно

рекомендовать для применения в клинической практике.

Литература

- Bergada' I., Milani C., Bedecarra's P., Andreone L., Ropelato M.G., Gottlieb S., Bergada' C., Campo S., Rey R.A. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91. P. 4092–4098.
- Main K.M., Toppari J., Skakke N.E. Gonadal development and reproductive hormones in infant boys // Eur. J. of Endocrinology. 2006. V. 155. P. 51–57.
- Ji C., Huang X.W., Yang R.W., Wang X.U., Yan Z. Gonadotropins and Sex Hormones in Healthy Chinese Infants // Indian Pediatrics. 2008. V. 45. P. 489–492.
- Grinspon R.P., Rey R.A. Anti-Müllerian Hormone and Sertoli Cell Function in Pediatric Male Hypogonadism // Horm. Research in Pediatrics. 2010. V. 73 (2), № 10. P. 81–92.
- Hadziselimovic F., Zivkovic D., Bica D.T., Emmons L.R. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism // J. Urol. 2005. V. 174, № 2. P. 1536–1539.
- Suomi A.M., Main K.M., Kaleva M., Schmidt I.M., Chellakooty M., Virtanen H.E., Boisen K.A., Damgaard I.N., Kai C.M., Skakkebaek N.E., Toppari J. Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid Boys // Clinical Endocrinology et Metabolism. 2006. V. 91, № 3. P. 953–958.
- Boisen K.A., Chellakooty M., Schmidt I.M., Kai C.M. et al. Hypospadias in a Cohort of 1072 Danish Newborn Boys: Prevalence and Relationship to Placental Weight, Anthropometrical Measurements at Birth, and Reproductive Hormone Levels at Three Months of Age // J. of Clinical Endocrinology et Metabolism. 2005. V. 90, № 7. P. 4041–4046.
- Lahlou N., Fennoy I., Carel J.K., Roger M. Inhibin B and anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome // J. of Clinical Endocrinology et Metabolism. 2004. V. 89, № 4. P. 1864–1868.
- Toppari J., Kaleva M., Virtanen H.E., Main K.M., Skakkebaek N.E. Luteinizing hormone in testicular descent // Mol. Cell. Endocrinol. 2007. V. 269, № 1–2. P. 34–37.
- Meijer L., Martijn A., Melessen J., Brouwer A., Weiss J., de Jong F. Sauer P.J. Influence of prenatal organohalogen levels on infant male sexual development: sex hormone levels, testes volume and penile length // Human Reproduction. 2012. V. 27, № 3. P. 867–872.

Поступила в редакцию 24.12.2013 г.

Утверждена к печати 20.03.2014 г.

Райгородская Надежда Юрьевна (✉) – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии, науч. сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ им. В.И. Разумовского (г. Саратов).

Болотова Нина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии СГМУ им. В.И. Разумовского (г. Саратов).

Захарова Наталья Борисовна – д-р мед. наук, профессор, зав. ЦНИЛ НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, СГМУ им. В.И. Разумовского (г. Саратов).

Львова Ольга Викторовна – врач-лаборант Клинической больницы им. Миротворцева СГМУ им. В.И. Разумовского (г. Саратов).

✉ Райгородская Надежда Юрьевна, тел.: 8 (845-2) 52-51-87, 8-917-210-8613; e-mail: nraygorodskaya@gmail.com

THE REFERENCE VALUES OF REPRODUCTIVE HORMONES IN 1–3 MONTHS HEALTHY BOYS

Raygorodskaya N.Yu., Bolotova N.V., Zakharova N.B., Lvova O.V.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

The postnatal activity of hypothalamic-pituitary-gonadal axis in first few months of life is defined as mini-puberty. In article the dates of Enzyme Immuno Assays of the serum gonadotropins and reproductive hormones in 40 healthy boys ages 1–3 month are represented. In results we detected the reference values of serum LH, FSH, testosterone, DGA-S, androstendyone, dihydrotestosterone, anti-Müllerian factor in 1–3 month aged boys. The obtained dates are comparable to puberty values of reproductive hormones in boys.

KEY WORDS: mini-puberty, gonadotropins and reproductive hormones, 1–3 month aged boys, reference values.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 38–41

References

- Bergada I., Milani C., Bedecarra P., Andreone L., Ropelato M.G., Gottlieb S., Bergada C., Campo S., Rey R.A. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, vol. 91, pp. 4092–4098.
- Main K.M., Toppari J., Skakkebaek N.E. Gonadal development and reproductive hormones in infant boys. *Eur. J. of Endocrinology*, 2006, vol. 155, pp. 51–57.
- Ji C., Huang X.W., Yang R.W., Wang X.U., Yan Z. Gonadotropins and Sex Hormones in Healthy Chinese Infants. *Indian Pediatrics*, 2008, vol. 45, pp. 489–492.
- Grinspon R.P., Rey R.A. Anti-Müllerian Hormone and Sertoli Cell Function in Pediatric Male Hypogonadism. *Horm. Research in Pediatrics*, 2010, vol. 73 (2), no. 10, pp. 81–92.
- Hadziselimovic F., Zivkovic D., Bica D.T., Emmons L.R. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. *J. Urol.*, 2005, vol. 174, no. 2, pp. 1536–1539.
- Suomi A.M., Main K.M., Kaleva M., Schmidt I.M., Chellakooty M., Virtanen H.E., Boisen K.A., Damgaard I.N., Kai C.M., Skakkebaek N.E., Toppari J. Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid Boys. *Clinical Endocrinology et Metabolism*, 2006, vol. 91, no. 3, pp. 953–958.
- Boisen K.A., Chellakooty M., Schmidt I.M., Kai C.M. et al. Hypospadias in a Cohort of 1072 Danish Newborn Boys: Prevalence and Relationship to Placental Weight, Anthropometrical Measurements at Birth, and Reproductive Hormone Levels at Three Months of Age. *J. of Clinical Endocrinology et Metabolism*, 2005, vol. 90, no. 7, pp. 4041–4046.
- Lahlou N., Fennoy I., Carel J.K., Roger M. Inhibin B and anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J. of Clinical Endocrinology et Metabolism*, 2004, vol. 89, no. 4, pp. 1864–1868.
- Toppari J., Kaleva M., Virtanen H.E., Main K.M., Skakkebaek N.E. Luteinizing hormone in testicular descent. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2007, vol. 269, no. 1–2, pp. 34–37.
- Meijer L., Martijn A., Melessen J., Brouwer A., Weiss J., de Jong F., Sauer P.J. Influence of prenatal organohalogen levels on infant male sexual development: sex hormone levels, testes volume and penile length. *Human Reproduction*, 2012, vol. 27, no. 3, pp. 867–872.

Raygorodskaya Nadezhda Yu. (✉), Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation.

Bolotova Nina V., Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation.

Zakharova Natalya B., Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation.

Lvova Olga V., Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation.

✉ **Raygorodskaya Nadezhda Yu.**, Ph.: +7 (845-2) 66-62-39, +7-917-210-8613; e-mail: nraygorodskaya@gmail.com