

УДК 618.11-006.2-031.14;615.03

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1154>Сорокман Т.В. , Макарова О.В. , Остапчук В.Г.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Показники мелатоніну в слині дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2022;18(2):100-103. doi: 10.22141/2224-0721.18.2.2022.1154

Резюме. Актуальність. Формування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та маніфестація його клінічних проявів часто розпочинаються саме у підлітковому віці. Останніми роками одним із нових та сучасних напрямів у вивченні порушень репродуктивної функції є проблема впливу мелатоніну на гонадотропну функцію гіпофіза (оваріогенез). **Мета дослідження:** визначити рівень мелатоніну в слині дівчат-підлітків із СПКЯ. **Матеріали та методи.** Проведено одноцентрове проспективне просте рандомізоване дослідження з обстеженням 23 пацієток віком 14–18 років включно із СПКЯ. Групу контролю становили 25 дівчаток аналогічного віку без порушень гінекологічного статусу. Визначення рівня мелатоніну в слині проводилося методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією. Пацієнтки перед забором слини за добу та протягом усього періоду забору слини виключали вживання кофеїну, алкоголю, фізичні навантаження, а також не курили впродовж години перед забором, не чистили зубів, не використовували зубної нитки, ополіскувачів порожнини рота та жувальної гумки. **Результати.** Вірогідних відмінностей за віком дівчата основної групи та групи порівняння не мали ($16,70 \pm 0,11$ року в основній групі та $16,90 \pm 0,14$ року у групі порівняння, $p > 0,05$). Найчастішими симптомами СПКЯ у дівчат були: гіпоменструальний синдром (86,9 %), дермопатія (82,6 %) та гірсутизм (60,8 %). У дівчат із СПКЯ були вірогідно вищі показники мелатоніну в слині (03:00) ($28,89 [18,17; 46,53]$ пг/мл), ніж у дівчат групи порівняння ($12,07 [11,56; 16,27]$ пг/мл, $p < 0,01$). Вірогідної різниці в рівнях мелатоніну в слині залежно від віку не встановлено. **Висновки.** Результати дослідження вказують на порушення гормонального балансу при синдромі полікістозних яєчників, зокрема підвищення рівня мелатоніну, що вказує на необхідність його визначення в процесі діагностики та лікування.

Ключові слова: дівчата-підлітки; синдром полікістозних яєчників; мелатонін

Вступ

Формування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та маніфестація його клінічних проявів часто починаються саме у підлітковому віці [1]. Відомо, що пубертатний вік є періодом важливих змін в організмі, зокрема остаточного становлення репродуктивної функції, дітородного прогнозу та фертильності. Статус дорослих багато в чому залежить від того, наскільки повноцінно перебігає та сприятливо завершується період статевого дозрівання [2]. Поширеність гіперандрогенних станів у дівчаток-підлітків становить 4–7,5 % [3].

Етіологія даного синдрому досі не з'ясована і характеризується високим ступенем гетерогенності.

Впродовж багатьох років висувалися численні гіпотези щодо причин СПКЯ, найбільш визнаними з яких є: центральна, інсулінова, яєчникомова або надниркова [4]. На сьогодні вважається, що захворювання розвивається внаслідок нейроендокринної, метаболічної та яєчникомової дисфункції [5] на базі генетичних порушень, так званих ферментопатій, що призводять до активації стероїдогенезу в яєчниках [6, 7].

Визначити поширеність СПКЯ серед дівчат-підлітків нині складно у зв'язку з відсутністю вірогідних критеріїв діагностики та недостатньою увагою до маніфестації ендокринно-метаболічних проявів у пубертатному періоді. Необхідність ранньої діагностики,

 © 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 664-26-67.

For correspondence: Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone +38 (050) 664-26-67.

Full list of authors information is available at the end of the article.

визначення клінічно значущих маркерів СПКЯ та його предикторів у пацієнок підліткового віку вимагає поглибленого вивчення різних ендокринних та метаболічних порушень. Останніми роками одним із нових та сучасних напрямів у вивченні порушень репродуктивної функції є проблема впливу мелатоніну на гонадотропну функцію гіпофіза (оваріогенез) [8–11]. Зважаючи на наявність кореляції рівня мелатоніну у нічній слині та його метаболіту в добовій сечі, для проведення діагностичного пошуку можливо використовувати неінвазивні методики визначення мелатоніндефіцитного стану, що має переваги при проведенні дослідження в дитячому та підлітковому віці [12].

Мета дослідження: визначити рівень мелатоніну в слині дівчат-підлітків із СПКЯ.

Матеріали та методи

Проведене одноцентрове проспективне просте рандомізоване дослідження з обстеженням 23 пацієнок віком 14–18 років включно із СПКЯ. Групу контролю становили 25 дівчаток аналогічного віку без порушень гінекологічного статусу. Діагноз СПКЯ встановлювався відповідно до узгоджених критеріїв ASRM/ESHRE [13, 14], в адаптації С. Sultan спеціально для підлітків [15]: оліго- або аменорея, клінічна гіперандрогенія (дермопатія, гірсутизм), біохімічна гіперандрогенія, полікістоз яєчників за даними УЗД, інсулінорезистентність та/або гіперінсулінемія (необхідна наявність чотирьох критеріїв із п'яти). Визначення рівня мелатоніну в слині проводилося методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією, що включало два послідовні етапи. У першій частині аналізу отриманого зразка слини на основі фізико-хімічних властивостей виділяли гормон мелатонін, а у другій оцінювали його концентрацію. Збір здійснювався вночі (2:00–3:00). Пацієнтки перед забором слини за добу та протягом усього періоду забору слини виключали вживання кофеїну, алкоголю, фізичні навантаження, а також не курили впродовж години перед забором, не чистили зубів, не використовували зубної нитки, ополіскувачів порожнини рота та жувальної гумки.

Дослідження схвалене до виконання комісією з питань етики наукових досліджень Буковинського державного медичного університету (протокол № 6 від 02.06.2021 р.).

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою програми Microsoft Excel 2020 на персональному комп'ютері та пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. Для кожного



Рисунок 1. Частота основних симптомів у дівчат із СПКЯ

кількісного параметра використовувалися середні значення, стандартні відхилення середнього, максимальні та мінімальні значення. Для якісних даних визначалися показники частоти (%). Перед проведенням порівняльного аналізу усі кількісні дані у досліджуваних групах були перевірені на відповідність до нормального розподілу за допомогою критерію Колмогорова — Смирнова. При рівні значимості $p < 0,05$ (95% рівень значимості) та при $p < 0,01$ (99% рівень значимості) різницю між групами за аналізованими ознаками розцінювали як вірогідну.

Результати

Вірогідних відмінностей за віком дівчата основної групи та групи порівняння не мали ($16,70 \pm 0,11$ року в основній групі та $16,90 \pm 0,14$ року у групі порівняння, $p > 0,05$). Тривалість менструального періоду у дівчат основної групи становила $4,30 \pm 0,12$ та у дівчат групи порівняння — $4,20 \pm 0,23$ року, $p > 0,05$. Аналогічна ситуація спостерігалася і з показником віку менархе ($12,90 \pm 0,12$ року та $12,40 \pm 0,17$ року, $p > 0,05$).

Середній індекс маси тіла (ІМТ) дівчат із СПКЯ становив $21,12 \pm 0,56$ кг/м², що не мало вірогідних відмінностей від групи порівняння. У групі дівчат із СПКЯ надлишкова маса тіла виявлена у 13 %. Найчастішими симптомами СПКЯ у дівчат були гіпоменструальний синдром (86,9 %), дермопатія (82,6 %) та гірсутизм (60,8 %) (рис. 1).

Усім пацієнткам проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза. Основним завданням була оцінка стану яєчників, їх фолікулярного апарату, вимірювалися об'єм, товщина капсули та строми яєчників (табл. 1). Середні значення обсягу яєчників та кількості фолікулів були вищі за норму, що характерно для полікістозних яєчників.

Таблиця 1. Ультразвукові параметри яєчників у дівчат ($M \pm m$)

Показник	Дівчата із СПКЯ (n = 23)	Здорові дівчата (n = 25)
Об'єм яєчників, см ³	13,8 ± 3,3*	8,1 ± 1,2
Кількість фолікулів, n	13,5 ± 3,6*	6,8 ± 4,2
Товщина капсули, мм	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3
Товщина строми, мм	11,1 ± 2,6*	7,9 ± 2,2

Примітка: * — $p > 0,05$.

Таблиця 2. Показники мелатоніну в слині дівчат із СПКЯ залежно від віку

Показник	Вік (роки)				
	14	15	16	17	18
Мелатонін, пг/мл	28,67 ± 1,31	27,99 ± 1,23	28,54 ± 1,14	28,99 ± 1,09	29,30 ± 2,11

У дівчат із СПКЯ були вірогідно вищі показники мелатоніну в слині (03:00) (28,89 [18,17; 46,53] пг/мл) щодо дівчат групи порівняння (12,07 [11,56; 16,27] пг/мл, $p < 0,01$). Вірогідної різниці в рівнях мелатоніну в слині залежно від віку не встановлено (табл. 2).

Показники мелатоніну у слині дівчат вирізнялися залежно від маси тіла (рис. 2).

Обговорення

Отже, мелатонін істотно впливає на репродуктивну систему. Добре відомо, що він необхідний для фолікулогенезу, впливає на синтез стероїдів у гранульозних клітинах та зміни клітинних сигналів у тканинах-мішенях. Імовірно, він регулює час початку статевого дозрівання та овуляції, сприяє збереженню вагітності, відіграє роль у процесах перебудови організму у менопаузі [16]. Гормон контролює експресію мРНК лютеїнізуючого гормону, продукцію регуляторів апоптозу — Vcl2 та протеїнази Casp3, активність інсуліноподібного фактора росту та фактора росту TGF- β , а також експресію гена рецептора лютеїнізуючого гормону та експресію гена рецептора гонадотропін-рилізінг-гормону в гранульозних та лютеїнових клітинах [17–19].

Припускають, що мелатонін надходить у яєчник із кровотоку під час розвитку фолікулів, а поглинання гормону збільшується в міру їхнього дозрівання. Це було зафіксовано в експерименті: яєчники щурів та кішок захоплюють і утримують циркулюючий дейтерований мелатонін [20, 21]. Крім того, призначення мелатоніну в дозі 3 мг жінкам із безпліддям призвело до високих концентрацій гормону в їхній фолікулярній рідині. Проте механізм поглинання гормону з кровотоку на сьогодні незрозумілий. Мабуть, у цей момент гормон синтезується додатково, тому що виявлено присутність N-ацетилтрансферази та гідроксидол-О-метилтрансферази у тканині яєчника.

При вивченні в експерименті особливостей розподілу мелатоніну в організмі виявилось, що концентрація гормону у фолікулярній рідині втричі вища, ніж в одночасно зібраному зразку крові [12]. З наближенням ову-

ляції його рівень у фолікулі підвищується, хоча в загальний кровотік він не потрапляє, при цьому концентрація вища у рідині великих фолікулів, ніж дрібних, — це дозволяє зробити припущення, що підвищення гормону в преовуляторних ооцитах може сприяти овуляції [22].

Висновки

Результати дослідження вказують на порушення гормонального балансу при синдромі полікістозних яєчників, зокрема підвищення рівня мелатоніну, що вказує на необхідність його визначення в процесі діагностики та лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів у написання статті. Сорокман Т.В. — аналіз та інтерпретація даних, написання статті; концепція і дизайн дослідження; Макарова О.В. — збір даних, редагування статті; Остапчук В.Г. — дизайн дослідження, збір літературних даних, написання статті.

References

1. Semenyna HB, Pankiv VI, Pashkovska NV, Korytko OO, Pankiv IV. Ovarial factors in the pathogenesis of chronic anovulation in polycystic ovary syndrome. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;71(1):65-71. doi: 10.21856/j-PEP.2020.1.09.
2. Sadeeqa S, Mustafa T, Latif S. Polycystic Ovarian Syndrome-Related Depression in Adolescent Girls: A Review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2018 Apr-Jun;10(2):55-59. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_1_18.
3. Semeniuk LM, Yuzvenko TYu, Larina OV. Features of carbohydrate metabolism in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(3):229-234. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136417. (in Ukrainian).
4. Uk A, Decanter C, Grysole C, et al. Polycystic ovary syndrome phenotype does not have impact on oocyte morphology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Jan 5;20(1):7. doi: 10.1186/s12958-021-00874-2.
5. Shi B, Feng D, Sagnelli M, Jiao J, Sun X, Wang X, Li D. Fructose levels are elevated in women with polycystic ovary syndrome with obesity and hyperinsulinemia. *Hum Reprod*. 2020 Jan 1;35(1):187-194. doi: 10.1093/humrep/dez239.
6. Wawrzkiwicz-Jatowiecka A, Kowalczyk K, Trybek P, et al. In Search of New Therapeutics-Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 25;21(19):7054. doi: 10.3390/ijms21197054.
7. Yu K, Wang RX, Li MH, et al. Melatonin Reduces Androgen Production and Upregulates Heme Oxygenase-1 Expression in Granulosa Cells from PCOS Patients with Hypoestrogenia and Hyperandrogenia. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Oct 20;2019:8218650. doi: 10.1155/2019/8218650.
8. Danilova MV, Usoltseva EN. Significance of the pineal gland hormone melatonin in maintaining the health of women of reproductive

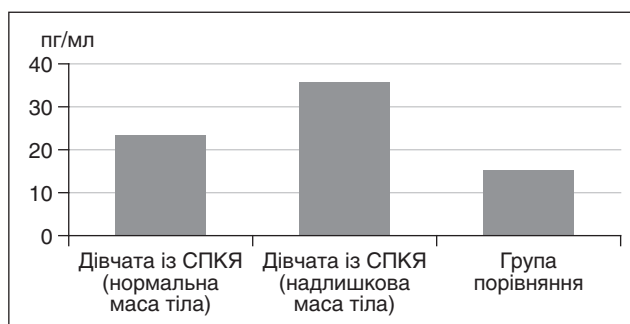


Рисунок 2. Показники мелатоніну в слині дівчат із СПКЯ залежно від маси тіла

age (a review). *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2019;4:337-334. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344. (in Russian).

9. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):472-479. doi: 10.20945/2359-3997000000066.

10. Al-Omary FA. Melatonin: comprehensive profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2013;38:159-226. doi: 10.1016/B978-0-12-407691-4.00005-8.

11. Mojaverrostami S, Asghari N, Khamisabadi M, Heidari Khoei H. The role of melatonin in polycystic ovary syndrome: A review. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(12):865-882. doi:10.18502/ijrm.v17i12.5789.

12. Andreeva EN, Absatarova YuS, Sheremetyeva EV. Analysis of the informativeness of melatonin evaluation in polycystic ovary syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(4):15-20. doi: 10.14341/OMET2016415-20.

13. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098.

14. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.

15. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86 Suppl 1:S6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.015.

16. Yi S, Xu J, Shi H, Li W, Li Q, Sun YP. Association between melatonin receptor gene polymorphisms and polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020;40(6):BSR20200824. doi:10.1042/BSR20200824.

17. Kandemir YB, Konuk E, Katirci E, Xxx F, Behram M. Is the effect of melatonin on vascular endothelial growth factor receptor-2 associated with angiogenesis in the rat ovary? *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e658. doi:10.6061/clinics/2019/e658.

18. Xu XL, Deng SL, Lian ZX, Yu K. Estrogen Receptors in Polycystic Ovary Syndrome. *Cells*. 2021;10(2):459. doi:10.3390/cells10020459.

19. Liu Y, Yu Z, Zhao S. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(2):471-477. doi:10.1007/s10815-020-02014-y.

20. Shen M, Cao Y, Jiang Y, Wei Y, Liu H. Melatonin protects mouse granulosa cells against oxidative damage by inhibiting FOXO1-mediated autophagy: Implication of an antioxidation-independent mechanism. *Redox Biol*. 2018;18:138-157. doi:10.1016/j.redox.2018.07.004.

21. Ryu Y, Kim SW, Kim YY, Ku SY. Animal Models for Human Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Focused on the Use of Indirect Hormonal Perturbations: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2720. doi:10.3390/ijms20112720.

22. Hatirnaz Ş, Ata B, Hatirnaz ES, et al. Oocyte in vitro maturation: A systematic review. *Turk J Obstet Gynecol*. 2018;15(2):112-125. doi:10.4274/tjod.23911.

Отримано/Received 17.02.2022

Рецензовано/Revised 10.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 15.03.2022 ■

Information about authors

T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

O.V. Makarova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: makhelen2010@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

V.G. Ostapchuk, PhD, Assistant at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Authors contributions: Sorokman T.V. — analysis of the data obtained, writing the article; conception and design of the study; Makarova O.V. — collection of the data, editing of the article; Ostapchuk V.G. — design of the study, collection of the data, writing the article.

T.V. Sorokman, O.V. Makarova, V.G. Ostapchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Melatonin in the saliva of adolescent girls with polycystic ovary syndrome

Abstract. Background. The formation of polycystic ovary syndrome (PCOS) and the manifestation of its clinical manifestations often begin in adolescence. In recent years, one of the new and modern areas in the study of reproductive dysfunction is the problem of melatonin on the gonadotropic function of the pituitary gland (ovariogenesis). The purpose of the study was to determine the level of melatonin in the saliva of adolescent girls with PCOS. **Materials and methods.** A single-center prospective simple randomized study was conducted with 23 patients aged 14–18 years (inclusive) with PCOS. The control group consisted of 25 girls of the same age without gynecological status violations. Determination of melatonin levels in saliva was performed by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS). Before salivation during the day and throughout the saliva collection period, patients excluded caffeine, alcohol, and exercise, did not smoke for one hour before collection, did not brush their teeth, did

not floss, rinsed their mouths, and did not chew gum. **Results.** There were no significant differences in the age of the girls in the main group and the comparison group (16.70 ± 0.11 years in the main group and 16.90 ± 0.14 years in the comparison group, $p > 0.05$). The most common symptoms of PCOS in girls were: hypomenstrual syndrome (86.9 %), dermatopathy (82.6 %) and hirsutism (60.8 %). Girls with PCOS had significantly higher melatonin levels in saliva (03:00) (28.89 [18.17; 46.53] pg/ml) compared to girls in the comparison group (12.07 [11.56; 16.27] pg/ml, $p < 0.01$). A probable difference in melatonin levels in saliva depending on age has not been established. **Conclusions.** The results of the study indicate a violation of hormonal balance in polycystic ovary syndrome, in particular an increase in melatonin levels, which indicates the need to determine it in the process of diagnosis and treatment.

Keywords: adolescent girls; polycystic ovary syndrome; melatonin