

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2022.— № 1—2.— С. 17—20.

Особливості фенотипу хлопчиків-підлітків із гіпоандрогенією та обтяженою спадковістю до порушень репродуктивної системи

**Н.В. Багацька^{1,2}, І.Г. Демєнкова¹, В.І. Волосова¹**¹ ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків² Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків

Мета роботи — дослідити особливості фенотипу хлопчиків-підлітків із гіпоандрогенією та спадковою обтяженістю до порушень репродуктивної системи.

Матеріали та методи. Проведено аналіз родоводів 45 сімей хлопчиків віком 12–17 років із гіпоандрогенією (ГА) та обтяженим сімейним анамнезом до порушень репродуктивної системи, яких обстежили в лабораторії медичної генетики Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Контрольну групу утворено із 47 сімей здорових однолітків, мешканців м. Харкова і Харківської області. При оцінці фенотипу підлітків із ГА фіксували малі аномалії розвитку (МАР). До груп порівняння залучено хлопчиків-підлітків із системною дисплазією сполучної тканини (ДСТ) та здорових хлопчиків-підлітків з нормальним фізичним і статевим розвитком, яких обстежили спеціалісти інституту.

Математичні розрахунки проведено з використанням пакета статистичних програм Excel і SPSS Statistics 17.0. Для визначення статистичної значущості відмінностей між групами застосовували критерій Стьюдента. Для оцінки вірогідності формування порушень статевої функції у молодших членів сімей розраховували відношення шансів.

Результати та обговорення. Спадкову обтяженість до порушень репродуктивної системи зареєстрували у 66,7 % сімей хлопчиків-підлітків із ГА. Відзначено успадкування патологічних ознак у ряду поколінь з однаковою частотою за батьківською (33,7 %), материнською (30,0 %) та обома (батьківською і материнською) лініями одночасно (36,2 %). У батьків хлопчиків (26,7 %) затримка статевого розвитку в період пубертату відбувалася вдвічі частіше, ніж у матерів (13,3 %), і у 4 рази частіше порівняно з популяційним показником (2,5–9,8 %). За наявності спадкової обтяженості за репродуктивними хворобами ризик формування порушень статевого розвитку в інших родичів зростав у 21,5 разу. Оцінка фенотипу хлопчиків-підлітків із ГА виявила, що 65,0 % хворих мали середній показник МАР (від 7 до 10 МАР) за повної відсутності високого рівня аномалій (понад 14 МАР). Більшість МАР (57,3 %) локалізувалися у черепно-лицьовій зоні. При порівнянні з контрольною групою статистично значуще частіше у хлопчиків із ГА виявляли середній та підвищений рівень МАР. У хворих із ГА порівняно з хлопчиками із ДСТ рідше виявлялися дисморфічні вушні раковини, деформація хребта, диспластичний ріст зубів, монголоїдний розріз очей та очний гіпертелоризм, частіше — сандалеподібна щілина.

Висновки. Виявлено сімейне накопичення порушень репродуктивної системи та підвищений ризик формування зазначених розладів у інших дітей у цих сім'ях. Серед обстежених хлопчиків-підлітків із ГА 65,0 % мали середній рівень стигматизації та неklasифікований фенотип, що може свідчити про меншу виразність ознак ДСТ у групі хворих.

Ключові слова: хлопчики; гіпоандрогенія; спадковість, фенотип, малі аномалії розвитку.

Стаття надійшла до редакції 22 лютого 2022 р.

Багацька Наталія Василівна, д. біол. н., проф., зав. лабораторії медичної генетики
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <http://orcid.org/0000-0002-4335-7224>. E-mail: nv_bagatska@ukr.net

Збереження репродуктивного здоров'я населення України є однією з найважливіших медико-соціальних проблем. Це зумовлено тим, що в країні спостерігається збільшення кількості неплодних шлюбів, часто внаслідок репродуктивних порушень у чоловіків. Причинами чоловічого безпліддя можуть бути як вплив несприятливих чинників довкілля (тяжких металів, іонізуючого і неіонізуючого випромінювання, гіпертермії, механічних чинників) [2], так і генетичні порушення [3, 9].

Витоки порушень репродуктивної системи чоловічого організму можуть лежати у препубертатному або пубертатному періоді. Одним із таких порушень є затримка статевих розвину. Найпоширеніша гіпоандрогенія (ГА) пубертатного періоду (на її частку припадає від 60 до 90 % у структурі патологічного пубертату), яка характеризується відсутністю або затримкою статевих дозрівання [6, 11]. На своєчасний початок пубертату в хлопчиків впливають такі чинники: супутні хвороби, спадковість, екологія, алкоголізм батьків, недостатня психоемоційна і соціальна зрілість підлітків, відсутність достатніх та стійких мотивацій, спрямованих на збереження власного репродуктивного здоров'я (раннє статеве життя, нехтування засобами захисту від зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом, тютюнокуріння, вживання алкоголю, токсикоманія, наркоманія, випадкові травми тощо), а також недостатня «репродуктивна сторожкість» і поінформованість лікарів про вплив медикаментозних та інших ятрогенних чинників на репродуктивну систему в період її функціонального становлення [8, 14].

Актуальність проблеми дисплазії сполучної тканини (ДСТ) зумовлена її високою частотою у хворих з різною патологією (від 26 до 80 %). Поодинокі зовнішні фенотипічні ознаки реєструють у 94 % осіб молодого віку. Широкий спектр патологічних станів, до яких призводять структурні порушення сполучної тканини, пояснюється складністю будови та різноманітністю її функцій. Існує морфологічне підтвердження ДСТ як стану, зумовленого спадковими змінами у генах, які кодують синтез і просторову організацію колагену, структурних білково-вуглеводних комплексів, а також генні дефекти ферментів та кофакторів, що призводять до змін у структурі колагенових і еластичних фібрил, глікопротеїдів, протеогліканів та фібробластів, причому вплив довкілля відіграє роль тригерного чинника [7, 15].

Оцінка комплексу виявлених зовнішніх фенотипічних ознак дає змогу запідозрити вісцелярні вияви ДСТ уже на стадії об'єктивного клінічного обстеження дитини. Уваги потребують навіть поодинокі зовнішні маркери, оскільки при недиференційованому синдромі ДСТ вони поєднуються з вісцелярними виявами. Дітей навіть з поодинокими якісно значущими зовнішніми фенотипічними

ознаками ДСТ слід ретельно за допомогою інструментальних методів обстежити для виявлення аномалій внутрішніх органів [4].

Мета роботи — дослідити особливості фенотипу хлопчиків-підлітків із гіпоандрогенією та спадковою обтяженістю до порушень репродуктивної системи.

Матеріали та методи

Проведено аналіз родоводів 45 сімей хлопчиків віком 12–17 років із ГА та сімейним анамнезом, обтяженим порушеннями репродуктивної системи, яких обстежили в лабораторії медичної генетики Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Контрольну групу склали родоводи 47 сімей здорових однолітків, мешканців м. Харкова і Харківської області. Вивчено особливості фенотипу 20 хворих із ГА. До груп порівняння залучено хлопчиків-підлітків із системною дисплазією сполучної тканини (ДСТ) та здорових хлопчиків-підлітків з нормальним фізичним і статевим розвитком, яких обстежили спеціалісти інституту (педіатр, ендокринолог, отоларинголог, кардіолог, психіатр).

Оцінку фенотипу хворих проводили загальноприйнятими методами [5]. При виявленні у хворого фенотипу ДСТ використовували діагностичні критерії, наведені у міжнародних рекомендаціях (Гентські критерії діагностики синдрому Марфана (Gent criteria), Вільфранські критерії діагностики синдрому Елерса—Данлоса (Villefranche criteria), Брайтонські критерії діагностики синдрому гіpermобільності суглобів) [10, 12, 13].

Математичні розрахунки здійснювали з використанням пакета статистичних програм Excel і SPSS Statistics 17.0. Для визначення статистичної значущості відмінностей між групами застосовували критерій Ст'юдента [1]. Наведено середні значення.

Для оцінки вірогідності формування порушень статевої функції у молодих членів сімей розраховували відношення шансів (ВШ) за формулою:

$$\text{ВШ} = \frac{\Omega_2}{\Omega_1}$$

де $\Omega_1 = P_1/Q_1$, а $\Omega_2 = P_2/Q_2$; P_1 — частота, з якою відбувається дія в першій генеральній сукупності; $Q_1 = 1 - P_1$, а P_2 та Q_2 — відповідні частоти у другій генеральній сукупності.

Визначали 95 % довірчий інтервал (ДІ). Відбирали показники, нижня межа 95 % ДІ яких перевищувала 1.

Збір генеалогічного матеріалу в сім'ях та опис фенотипу хворих і здорових хлопчиків проводили відповідно до принципів Гельсінської Декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і чинного законодавства України. Протокол дослідження ухвалено комітетом з біоетики та деонтології Інституту.

Таблиця

Топологія малих аномалій розвитку у хлопчиків із гіпоандрогенією та дисплазією сполучної тканини, % ± m

Показник	Хлопчики із ГА	Хлопчики із ДСТ	P
Дисморфічні вушні раковини	90,0 ± 6,7	95,8 ± 4,4	>0,05
Сандалеподібна щілина	75,0 ± 9,7	37,5 ± 9,9	<0,01
Деформація хребта	55,0 ± 11,1	70,8 ± 9,3	>0,05
Диспластичний ріст зубів	45,0 ± 11,1	54,2 ± 10,2	>0,05
Монголоїдний розріз очей	45,0 ± 11,1	33,3 ± 9,6	>0,05
Гіпертелоризм очний	45,0 ± 11,1	29,2 ± 9,3	>0,05

Примітка. m — статистична похибка.

Результати та обговорення

Клініко-генеалогічний аналіз виявив спадкову обтяженість до порушень репродуктивної системи у 66,7 % сімей хлопчиків-підлітків із ГА. Передача патологічних ознак спостерігалася з однаковою частотою за батьківською (33,7 %), материнською (30,0 %) та обома (батьківською і материнською) лініями одночасно (36,2 %). У батьків хлопчиків затримку статевого розвитку в період пубертату реєстрували вдвічі частіше, ніж у матерів (26,7 і 13,3 % відповідно, $p < 0,05$), і в 4 рази порівняно з популяційним показником.

З огляду на високу частоту репродуктивних розладів у родичів хлопчиків з ГА розраховали вірогідність формування різних порушень статевої системи у молодих членів сім'ї. Установлено, що за наявності сімейного анамнезу, обтяженого репродуктивними порушеннями, вірогідність формування незапальних розладів статевої системи зростала у 21,5 разу (95 % ДІ 6,5–71,2).

Оцінка фенотипу хворих хлопчиків показала, що всі обстежені мали понад 6 МАР (у здорової людини може бути до 6 МАР), а у 65,0 % пацієнтів виявлено середній рівень стигматизації (від 7 до 10 МАР). Хворих із високим рівнем МАР (понад 14) у цій групі не було.

Більшість МАР (57,3 %) локалізувалися у черепно-лицьовій зоні. Порівняно зі здоровими хлопчиками статистично значущо частіше у хворих виявляли середній ((65,0 ± 10,7) і (13,3 ± 4,4) %, $p < 0,01$) та підвищений ((35,0 ± 10,7) і (3,3 ± 2,3) %, $p < 0,01$) рівень МАР з переважанням малих аномалій у черепно-лицьовій зоні ((57,3 ± 3,5) та (40,8 ± 2,9) %, $p < 0,01$).

У хлопчиків із ГА порівняно з однолітками із ДСТ статистично значущо рідше траплявся підвищений рівень стигм (від 10 до 14 МАР) — (35,0 ± 10,7) і (66,7 ± 9,6) % ($p < 0,05$).

У хлопчиків як із ГА, так і з ДСТ спостерігали дисморфічні вушні раковини, деформацію хребта, диспластичний ріст зубів, монголоїдний розріз очей та гіпертелоризм очний, але у пацієнтів із ГА

статистично значущо частіше виявляли лише сандалеподібну щілину (таблиця).

Слід ураховувати, що МАР виникають на стадії гістогенезу та є неспецифічними ознаками порушень ембріонального морфогенезу, які можуть бути зумовлені спадковою патологією, тератогенним впливом або випадковими відхиленнями у розвитку. Окремі стигми дисембріогенезу мають вікову динаміку і значно змінюються внаслідок росту та розвитку дитини [4].

У хлопчиків із ГА статистично значущо рідше, ніж у підлітків із ДСТ, реєстрували такі МАР, як періорбітальні тіні ((25,0 ± 9,7) і (75,0 ± 8,8) %, $p < 0,001$), деформація грудної клітки ((30,0 ± 10,2) та (62,5 ± 9,9) %, $p < 0,01$), вагусна деформація нижніх кінцівок ((5,0 ± 4,9) і (29,2 ± 9,3) %, $p < 0,01$).

Отже, певне поєднання зовнішніх ознак дало змогу встановити певний фенотип у обстежених хворих. У хворих хлопчиків частіше порівняно з хлопчиками із ДСТ визначали некласифікований фенотип ((90,0 ± 6,7) і (45,8 ± 10,2) %, $p < 0,001$). Елерсopodobний фенотип зареєстрували лише у 2 ((10,0 ± 6,7) %) підлітків із ГА. Марфаноподібний фенотип у цій групі не зустрічався.

Висновки

Спадкову обтяженість до порушень репродуктивної системи зареєстрували у 66,7 % сімей хлопчиків-підлітків із ГА.

Передача патологічних ознак у ряду поколінь здійснювалася з однаковою частотою за батьківською, материнською та обома лініями одночасно.

Серед обстежених хлопчиків-підлітків із ГА 65,0 % мали середній рівень стигматизації (від 7 до 10 МАР). У них рідше виявляли такі МАР, як періорбітальні тіні, деформація грудної клітки, вагусна деформація нижніх кінцівок, а найчастіше реєстрували некласифікований фенотип, що може свідчити про меншу виразність ознак сполучної дисплазії в групі хворих.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Участь авторів: концепція, дизайн дослідження, набір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Н.В. Багацька, І.Г. Демєнкова; ЛОР-обстеження хворих — В.І. Волосова.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атраментова Л.А., Утевская О.М. Статистические методы в биологии.— Горловка: Ліхтар, 2008.— 248 с.
2. Білецька Е.М., Онул Н.М. Вплив факторів навколишнього середовища на чоловічу статеви систему // *Environment & Health*.— 2011.— № 4.— С. 15—19.
3. Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В. и др. Медико-генетические аспекты бесплодия // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*.— 2012.— Т. 6, № 2.— С. 35—40.
4. Доценко Л.В., Герасименко С.С., Боєв І.О., Шехунова В.О., Дєдова М. Я. Прояви некласифікованої дисплазії сполучної тканини залежно від віку: прогноз // *Укр. ревматол. журн.*— 2012.— № 1 (47).— С. 19—23.
5. Молодан Л.В., Бугаєва Е.В., Демина О.О., Волчик И.В. Описание фенотипа. Метод. рек. ХИУВ.— Харьков, 1998.— 49 с.
6. Плехова Е.И. Задержка полового развития // *Избранные лекции по клинической андрологии: монография / Под ред. Е.В. Лучицкого, В.А. Бондаренко*.— Киев, Харьков: Нова Софт, 2010.— С. 6—34.
7. Стяжкина С.Н., Князев А.Д., Минаханов И.И. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике // *Современные инновации*.— 2016.— № 5 (7).— С. 57—64.
8. Урманова Ю.М., Мавлонов У.Х. Влияние факторов риска на темпы и течение пубертата у мальчиков (обзор литературы) // *Международный эндокринологический журнал*.— 2011.— № 1 (33).— С. 92—97. www.endocrinology.mif-ua.com.
9. Феськов О., Жилкова Є., Руденко В., Чумакова Н., Єгунькова О. Особливості стану хромосомного апарату подружжя при порушенні репродуктивної функції // *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Біологія»*.— 2019.— Т. 33.— С. 41—47. doi: 0.26565/2075-5457-2019-33-6.
10. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) // *J. Rheumatol.*— 2000.— Vol. 27.— P. 1777—1779.
11. Grossman A.B., Исмаилов С.И., Кулмирзаева М.Г. и др. Конституциональная задержка роста и пубертата у мальчиков: обзор литературы // *Mіžnarodnij endokrinologičnij žurnal*.— 2019.— Vol. 15 (5).— С. 402—409. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180045.
12. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // *J. Med. Genet.*— 2010.— Vol. 47 (7).— P. 476—485. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
13. Merks H.M. van Kameebek C.D.M., Caron H.C., Hennekam R.C. Phenotypic abnormalities: Terminology and classification // *Am. J. Med. Genet.*— 2003.— Vol. 123A — P. 211—230. doi: 10.1002/ajmg.a.20249.
14. Tansit Saengkaew, Heena R. Patel, Kausik Banerjee et al. Genetic evaluation supports differential diagnosis in adolescent patients with delayed puberty // *Eur. J. Endocrinol.*— 2021.— Vol. 85 (5).— P. 617—627. doi: 10.1530/EJE-21-0387.
15. Washio T., Nomoto K., Watanabe I. et al. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Homocysteine and congestive heart failure // *Int. Heart. J.*— 2011.— Vol. 52.— P. 224—228. doi: 10.1536/ihj.52.224.

Features of the phenotype of adolescent boys with hypoandrogenism and hereditary burdened reproductive system disorders

N.V. Bagatska^{1,2}, I.G. Demenkova¹, V.I. Volosova¹

¹SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

²V.N. Karazin Kharkiv National University

Objective — to study the features of the phenotype of adolescent boys with hypoandrogenism and hereditary burdened disorders of the reproductive system.

Materials and methods. The analysis of pedigrees was carried out in 45 families of adolescent boys 12–17 years old with hypoandrogenism (HA) and burdened family history of reproductive system disorders, which were examined in the laboratory of medical genetics of the State Institution «CAHC NAMS». The control group consisted of 47 families of healthy peers, residents of Kharkiv and Kharkiv region.

The presence of minor developmental anomalies (MDA) was assessed in adolescent boys with HA. The comparison groups consisted of adolescent boys with systemic connective tissue dysplasia (CTD) and healthy adolescent boys with normal physical and sexual development, examined by specialists of the institute. Mathematical calculations were carried out using statistical programs Excel and SPSS Statistics 17.0. To determine the significance of differences between the groups, the Student's t-test was used. To assess the likelihood of sexual dysfunction development in younger family members, the odds ratio indicator was calculated.

Results and discussion. Hereditary burden on reproductive system disorders was registered in 66.7 % of families of adolescent boys with HA. Inheritance of pathological traits in generations was observed with the same frequency in the paternal (33.7 %), maternal (30.0 %) and both (paternal and maternal) lines simultaneously (36.2 %). Fathers of boys had delayed sexual development in puberty twice as often as mothers (26.7 vs 13.3 %, $p < 0.05$), and four times more often in comparison with the frequency in the population (2.5–9.8 %). In the presence of hereditary burden on reproductive diseases, the risk of development of sexual development disorders in other relatives increased in 21.5 times.

Assessment of phenotype of adolescent boys with HA showed that 65.0% of patients had an average level of minor developmental abnormalities (from 7 to 10 MDA); high level (more than 14 MDA) was not observed. The majority of MDA were revealed in the craniofacial zone (57.3 %). When compared with healthy peers, boys with HA more often had average and elevated MDA levels. Patients with HA in comparison with boys with MDA less often demonstrated the dysmorphic auricles, spinal deformity, dysplastic tooth growth, up-slanting palpebral fissures and ocular hypertelorism, and more often the sandal gap.

Conclusions. The findings indicate the familial accumulation of reproductive system disorders and increased risk of these disorders development in other children in these families. Among the examined adolescent boys with HA, 65.0 % had an average level of minor developmental abnormalities and an unclassified phenotype, which may indicate a lower severity of connective tissue dysplasia in the patient group.

Keywords: boys, hypoandrogenism, heredity, phenotype, minor developmental anomalies.