МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ГИПЕРТРОФИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Дроздовская С. Б., Калинский М. И.

Резюме. Масса скелетных мышц – важный показатель здоровья и физической работоспособности человека. Занимая около 50% массы тела, скелетные мышцы играют ключевую роль не только в двигательной активности, но и поддержке метаболического статуса организма. Хотя роль наследственности и генетическая детерминированность мышечной массы доказана несколько десятилетий назад, современные научные исследования установили ряд новых генетических и эпигенетических факторов влияния на состояние мышечной массы. Цель работы – установить основные молекулярно-генетические факторы, обуславливающие развитие гипертрофии скелетных мышц. В статье описано тенденции и вызовы современных исследований в области молекулярной генетики мышечной деятельности, касающиеся генетических маркеров массы скелетных мышц. Рассматриваются особенности наследования мышечной массы и механизмы гипертрофии скелетных мышц под влиянием физических нагрузок. Анализируется роль стуктурных белков миофибрилл, миогенных регуляторных факторов на свойства и количественные показатели мышечной массы такие как общая безжировая масса тела, площадь поперечного сечения мышц. Описаны молекулярно-генетические маркеры, с которыми в широкогеномных исследованиях установлено ассоциации с показателями мышечной массы. Исследуются не только классические генетические маркеры, такие как SNP и CNV, но некодирующие РНК и эпигенетические факторы.

Ключевые слова: гипертрофия мышц, скелетная мышечная масса, полиморфизм генов, общая безжировая масса тела, безжировая масса конечностей, молекулярно-генетические маркеры.

MOLECULAR GENETIC FACTORS OF THE SKELETAL MUSCLE HYPERTROPHY

Drozdovska S. B., Kalinski M. I.

Abstract. Skeletal muscle mass is an important indicator of human health and physical performance. Representing about 50% of body weight, skeletal muscles play a key role not only in motor activity, but also in maintaining the body's metabolic status. The muscle mass is an important factor as the physical human qualities that underlie its sporting achievements and health index, duration and quality of life. Although the role of heredity and genetic determination of muscle mass was proved several decades ago, modern scientific research has established a number of new genetic and epigenetic factors influencing the muscle mass and muscle hypertrophy.The purpose of the work is to discuss the molecular genetic factors of the development of skeletal muscle hypertrophy. The article describes the trends and challenges of modern research in the field of molecular genetics of muscle activity relating to genetic markers of skeletal muscle mass. The features of inheritance of muscle mass and mechanisms of skeletal muscle hypertrophy under the influence of physical loads are considered. It has been shown that hypertrophy of skeletal muscles, as a manifestation of their plasticity, depends on hereditary and enviromental factors. Both groups of factors are carried out their effect on the molecular genetic level. The role of structural proteins of myofibrils, myogenic regulatory factors on the properties and quantitative indicators of muscle mass such as total lean body mass, muscle cross-sectional area are analyzed. Molecular genetic markers associated with muscle mass indexes have been described. The list of molecular genetic markers associated with indicators of lean muscle mass and muscle hypertrophy includes genes polymorphisms of the sarcomers` structural proteins, myogenic regulatory factors, signaling pathways genes, genes of epigenetic factors. The article examines not only classical genetic markers, such as SNP and CNV. The effect of physical exercises on skeletal muscle and the development of hypertrophy are mediated by epigenetic mechanisms and the action of non-coding RNA (miRNA and lncRNA)

Key words: muscle hypertrophy, skeletal muscle mass, gene polymorphism, total body lean mass, appendicular lean mass, molecular genetic markers.

Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 06.11.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-22-27
УДК 616-076: 612. 313:612.018:543.645.2

Евстигнеев И. В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГОРМОНОВ В СЛЮНЕ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины» (г. Днепр)
yevstigneevi@gmail.com

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Статья является фрагментом НИР кафедры внутренней медицины 3 «Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца в сочетании с коморбидными состояниями», № государственной регистрации 0117u0047291.

Свободные СГ из плазмы крови попадают в клетки слюнных желез, в результате диффузии по градиенту концентрации − в слюнные протоки. Для нейтральных СГ наиболее распространенным механизмом их проникновения в слюну является быстрая диффузия через клетки слюнных желез, таким образом, их содержание в слюне не зависит от скорости секреции слюны [1,2,3]. Для заряженных СГ, таких как дегидроэпиандростерон (DHEAS), диффузия происходит между ацинарными клетками слюнных желез, а его концентрация обратно пропорциональна скорости секреции слюны; pH влияет на скорость секреции слюны и распределение поляризованных СГ. В слюне могут определяться не сами свободные

СГ, а их метаболиты. Так около 95% кортизола в печени подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой, становится растворимым и выводится с мочой. Также в печени кортизол после биотрансформации становится неактивным кортизоном [4]. Важное значение имеет стандартизация методов сбора слюны для повышения точности определения уровня СГ. Использование современных методов исследования СГ в слюне позволяет повысить точность результатов.

С помощью жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) проведено исследование десяти СГ в слюне для оценки влияния пола и возраста на уровень гормонов, а также корреляций между уровнями СГ в слюне и крови [5]. Авторы полагают, что количественное определение СГ в слюне показано для контроля свободных СГ в плазме крови. Использован вышеприведенный производительный метод для количественного одновременного анализа эстрадиола, кортизола, тестостерона, прогестерона, кортикостерона и DHEA в образцах слюны [6]. Метод использован с химической ионизацией атмосферного давления (APCI) образцов в сочетании с on-line твердофазной экстракцией (SPE). Получены достоверные результаты исследования слюны для всех СГ в диапазоне 0.001-10 нг/мл (0,01-20 нг/мл для DHEA с коэффициентами линейной корреляции r = 0.999 для каждого стероида. Нижние пределы количественной оценки (LOQ) были ниже (или равны 5 пг/мл для всех стероидов, за исключением DHEA, для которого LOQ составил 10 пг/мл. Метод LC-MS/MS позволяет проводить исследования СГ в слюне с высокой аналитической чувствительностью и специфичностью.

Цель обзора – представление современных методов исследования слюны на СГ, показаний к проведению этих исследований, преимуществ проведения тестов со слюной, ограничений и недостатков тестирования слюны как объекта в сравнении с исследованием крови и мочи.

Исследование кортизола. Стресс сопровождается повышением содержания кортизола в крови и слюне, отражая напряженную работу системы гипофиз-гипоталамус. Привлекает внимание определение кортизола в слюне при хроническом стрессе. Исследование крови на кортизол, учитывая инвазивность, вызывает в различной степени дискомфорт, и представляет собой стресс в определенной мере, особенно для детей и взрослых с психологическим напряжением, психосоматическими проявлениями заболеваний, у лиц, склонных к синкопальным состояниям вазо-вагального генеза. Исследование кортизола в слюне также целесообразно у стресснеустойчивых пациентов. Уровень кортизола повышается при хроническом стрессе, депрессии. У здоровых существует корреляционная связь между содержанием АКТГ в крови и содержанием кортизола в сыворотке крови, однако, у пациентов с депрессией эта связь менее выражена как за счет нарушения регуляции секреции кортизола, так и в связи с побочным действием антидепрессантов [7].

Повышение содержания кортизола в слюне коррелирует с уровнем личностной тревожности. Мониторинг гормона в слюне позволяет определить группу обследованных, наиболее адаптированных к хроническому стрессу, включая изменяющиеся условия внешней среды. Не всегда определяется корреляция между интенсивностью и длительностью стресса и уровнем кортизола в слюне. Исследование кортизола в слюне продолжается в области биопсихологии с участием Международного общества психонейроэндокринологии (ISPNE). Для повышения точности измерений необходимо использовать высокочувствительные тесты. Один из факторов, влияющих на уровень слюнного кортизола, – интенсивность биотрансформации и связывания с глюкуроновой кислотой с дальнейшим выведением с мочой. У подростков и детей с повышенной тревожностью и нарушением внимания уровень кортизола в слюне достоверно выше.

Изучалась связь между уровнями кортизола в крови и слюне и метаболическим статусом у молодых женщин [8]. Отмечена выраженная корреляция между значениями кортизола в слюне и показателями HbA1c и триглицеридов в сыворотке крови.

Исследуется уровень гормона при диагностике гиперкортицизма. Чаще заболевание возникает при повышении синтеза в гипофизе АКТГ (эндогенный гиперкортицизм). При болезни Иценко-Кушинга могут возникнуть трудности в оценке уровня кортизола слюны в ночное время, поэтому необходимо дополнительно собирать мочу для определения кортизола. Экзогенный гиперкортицизм развивается при передозировке глюкокортикоидов. Физиологический гиперкортицизм наблюдается при некоторых психических и неврологических заболеваниях. У пациентов с эндогенным гиперкортицизмом секреция кортизола повышена круглосуточно, исследование слюны удобно, учитывая, что мониторинг кортизола можно проводить неинвазивно несколько раз в сутки, что является комфортным для пациентов по сравнению с неоднократным исследованием крови. Особенно целесообразно определение кортизола в слюне у детей и пожилых. При врожденной гиперплазии коры надпочечников в слюне повышен уровень 17-гидроксипрогестерона, предшественника кортизола, который позволяет подобрать дозу преднизолона для заместительной терапии. У этих больных повышено содержание андрогенов, для оценки их уровня в слюне определяют содержание андростендиола. Нарушения правил хранения слюны и прием лекарственных препаратов для лечения коморбидных состояний также влияет на уровень кортизола в слюне.

Определялись временные ассоциации между концентрациями в слюне кортизола, тестостерона и мотивацией к физическим тренировкам и обучению у атлетов [9,10]. Тестостерон принимает участие в регуляции эмоций и поведения спортсменов в различных ситуациях, его уровень связан с физической выносливостью. Колебания уровня тестостерона в слюне во время соревнований в определенной степени связаны с полученными результатами. Необходимо проводить в дальнейшем изучение взаимосвязей между уровнем тестостерона и мотивацией к физическим нагрузкам и выносливостью [11,12,13]. Кортизол – гормон, связанный с мобилизацией энергетических ресурсов. Определенны корреляции между концентрацией кортизола и мотивацией к оправданному риску, учитывая неинвазивность процедуры, возможность неоднократного исследования

с удобством для больного, слюна считается удобным 11 объектом для исследования. Важно продолжить изучение корреляций между уровнями тестостерона и кортизола в слюне, отношением этих гормонов и мотивацией спортсменов к тренировкам во время их проведения и результатами проведенных соревнований. Определение этих гормонов в слюне дает возможность получить более точные данные о взаимосвязях результатов тренировок и соревнований с гормональным фоном. Выявлены прямые корреляции между уровнем тестостерона и мотивацией к тренировкам, содержанием кортизола и устойчивостью к стрессам.

Исследованы уровни СГ в слюне у спортсменов: кортизола, тестостерона и эстрадиола [14]. Оценивали влияние t^0 и продолжительности хранения образцов слюны на содержание СГ. Проводили их замораживание в течение 24 часов при t^0 -20^0 и ниже и исследовали в течение 28 дней.

Установлено, что хранение образцов слюны с дальнейшим определением кортизола, тестостерона и эстрадиола при t^0 выше -20^0 приводит к снижению точности измерений. Исследованы корреляции между эмоциями и секрецией кортизола в различных возрастных группах мужчин [15]. Отмечены более высокие уровни показателей гормона в слюне у пациентов с тревожными расстройствами.

Исследование половых гормонов. В слюне можно определить мужские и женские половые гормоны − андрогены, эстрогены и прогестерон. Определение последнего используется для оценки функции яичников в периовуляторную фазу, когда концентрация прогестерона достигает максимальных значений. Определение прогестерона и эстрадиола в слюне проводится с одновременным определением этих гормонов в моче. Результаты определения уровня тестостерона в слюне можно использовать в диагностике мужского гипогонадизма [16]. Уровень тестостерона в слюне коррелирует с содержанием свободного тестостерона в крови [13]. При значении тестостерона в слюне выше 25 нмоль/л диагноз гипогонадизма маловероятен. Проведено исследование тестостерона в слюне, авторы считают его надежным и стабильным маркером, однако, отметили, что примесь крови к слюне может снизить точность измерений в ELISA [16]. Повышение чувствительности тестов для определения тестостерона в слюне позволяет достигнуть высокой корреляции между ним и свободным тестостероном в плазме [12,15]. Прогестерон в слюне является метаболически стабильным и чаше определяется параллельно с 17-α-ОН-прогестероном для оценки функции яичников. Оценка уровней прогестерона и эстрадиола в слюне может быть полезна для мониторинга фертильности. Наиболее точным в оценке лютеиновой фазы яичников является определение прогестерона в плазме крови. Из неинвазивных методов целесообразно для этой цели определять экскрецию прегнандиола с мочой. Содержание в слюне 17 β-эстрадиола коррелирует с его значениями в крови и используется как один из методов обследования у женщин с бесплодием. При поликистозе яичника в слюне повышается содержание свободного тестостерона, при поражении надпочечников и приеме заместительной терапии в слюне повышается уровень 17-α-гидроксителестостерона.

Дегидроэпиандростерон (DHEA) образуется из 17-ОН-прогестерона в коре надпочечников, в меньшей степени − в половых железах. Корреляция между уровнем DHEA в слюне и плазме крови отсутствует. Задержка полового созревания сопровождается снижением в слюне концентрации DHEA. Перед появлением признаков полового созревания в коре надпочечников и половых железах повышается синтез DHEA, соответственно его концентрация в слюне увеличивается. При интенсивных физических упражнениях уровень DHEA в слюне возрастает, корелируя с выраженностью стресса. У мужчин-спортсменов при тяжелых тренировках соотношение кортизол/тестостерон в слюне отражает катаболические/анаболические процессы. При чрезмерных физических нагрузках активируется катаболизм, повышается уровень кортизола в слюне, соотношение кортизол/тестостерон увеличивается. У спортсменок вместо тестостерона определяют в слюне содержание DHEA.

Андростендион − промежуточный продукт при образовании как эстрона, так и тестостерона. Повышение содержания в слюне может наблюдаться при врожденной гиперплазии коры надпочечников, опухолях яичников и надпочечников с вирилизацией, синдроме поликистозных яичников. Андростендион проявляет слабую андрогенную активность, значительно более низкую чем тестостерон, однако его повышение в слюне коррелирует с клиническими проявлениями вирилизации. Авторы в обзоре отметил, что уровень андростендиона в слюне хорошо коррелирует с содержанием свободного гормона в плазме крови [17]. Определение андростендиона, DHEA и тестостерона в сыворотке крови используется в педиатрии. Автор также считает, что целесообразно в слюне определять содержание андростендиона, прогестерона и 17-α-ОН-прогестерона. Уровень тестостерона в слюне используется в мониторинге при заместительной терапии тестостероном.

Среди современных методов для определения гормонов в слюне используются высокочувствительные тесты ELISA со встроенной системой амплификации ферментного сигнала, что позволяет точно определять очень низкие значения гормонов в слюне. Тестовые наборы удобны в использовании, методики современны, обеспечивают получение быстрых и точных результатов. Быстрый количественный анализ в слюне тестостерона, прогестерона, кортизона и гидрокортизона в исследовании проведен с использованием масс-спектрометрии с матричной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI) и наноматериалами в качестве матрицы [5]. Методика обладает большим потенциалом для высокопроизводительного скрининга и выявления заболеваний с быстрым и точным исследованием слюны на гормоны. Использование наноматериалов в качестве матрицы в MALDI-MS обеспечивает дополнительные преимущества. Наночастицы имеют значительную поверхность с хорошей адсорбцией и однородностью, что позволяет значительно повысить чувствительность и производительность. Наночастицы снижают интерференцию в низкомолекулярной области масс-спектров, что позволяет точнее определять

низкомолекулярные субстанции, в том числе и гормоны в слюне, которые в отличие от таковых в крови не связаны с глобулинами и альбуминами. Использование матрицы MALDI-MS с наночастицами AuNPs – высокопроизводительный анализ для точного определения СГ в слюне [18].

Исследование гормонов, влияющих на физическое состояние. Анализ уровня гормонов в слюне может быть использован в спортивной медицине при проведении допингового контроля. Исследование слюны удобно в ситуациях, когда взять образцы крови и мочи не представляется возможным. *Андрогены* и *глюкокортикоиды* являются запрещенными стимулирующими препаратами, которые используются спортсменами для увеличения мышечной массы и снижения болевой чувствительности. Побочное действие анаболических стероидов зависит от дозы и длительности приема препаратов. Заподозрить употребление анаболиков можно с высокой степенью вероятности при повышении соотношения тестостерон/эпитестостерон в моче более 1 (норма 1). Чем больше уровень тестостерона и отношение, тем больше спортсмен злоупотребляет андрогенами. Взятие образца мочи требует наличия изолированного помещения, где возможна подмена, в то время как исследование слюны на эти гормоны возможно в присутствии свидетелей.

Соматотропный гормон (СТГ), или соматотропин – гормон полипептидной природы. Тканевые эффекты осуществляются через усиление синтеза инсулинподобного фактора роста (IGF-1), который образуется в печени и непосредственно в органах-мишенях. К прямым эффектам также относятся стимуляция липолиза в жировой ткани и усиление синтеза глюкозы в печени (глюконеогенез). К непрямым эффектам, опосредованным через IGF-1, относятся стимуляция роста и анаболическое действие. СТГ – один из препаратов, используемых для наращивания мышечной массы. Имеет выраженный анаболический эффект с гипертрофией и гиперплазией мышц, способствует укреплению соединительной ткани, костей, сухожилий, хрящей [16]. Однако, наиболее выраженное анаболическое действие СТГ развивается при одновременном приеме стероидов и гормонов щитовидной железы и инъекциях инсулина. К экзогенному СТГ со временем образуются антитела, которые можно определять в тестах при проведении допингового контроля.

Эффекты СТГ опосредуются через усиление синтеза IGF-1, который стимулирует пролиферацию клеток, прежде всего, хрящевой и костной ткани. Большая часть IGF-1 в плазме крови связана с IGF-связывающим белком 3 типа, синтез которого также регулируется СТГ. IGF-1 играет важную роль в аутокринной и паракринной регуляции. Последняя модулирует дифференцировку клеток. Уровень IGF-1 в сыворотке крови снижается как при первичном дефиците СТГ, так и при периферической резистентности к действию СТГ. В слюне уровень СТГ крайне незначительный, однако, в слюне определяется IGF-1, отражающий действие СТГ на периферии [1]. Однако, исследование уровня IGF-1 в сыворотке крови точнее отражает эффекты СТГ.

Таким образом, иммуноферментный анализ и иммунолюминесценция дают возможность с высокой аналитической чувствительностью определить в слюне уровни; кортизола, тестостерона, прогестерона, эстрадиола, дигидроэпиандростерона, !7-ОН-прогестерона. Эти методы позволяют проводить анализы с высокой специфичностью, высокой производительностью, высокой линейностью в диапазоне клинически значимых концентраций. Исследование свободных фракций СГ в слюне (не связанных с альбумином и глобулинами) дают возможность в определенной степени решить проблему не совсем точных результатов определения в крови общих фракций СГ аналитическими методами с использованием автоматических анализаторов [19,20]. Результаты могли быть завышенными, что не соответствовало клинической картине заболевания. Важным является не только возможность определения уровня не только свободных фракций СГ в слюне, но и отсутствие зависимости содержания СГ от скорости секреции слюны и соответствие уровням несвязанных фракций в сыворотке крови [21,22].

Литература

1. Manjul Tivary. Science behind human saliva. J Nat Sci Biol Med. 2011;2(1):53-8.
2. Motammad A Javaid, Ahad S Ahmed, Robert Durand, Simon D Tran. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. J Oral Biology and Craniofacial Research. 2016;6(1):66-75.
3. Zolotukhin S. Metabolic hormones in saliva: origins and functions. Oral Dis. 2013;19(3):219-29.
4. Konishi S, O'Connor K. Salivary but not blood cortisol excretion is associated with metabolic biomarkers in healthy young women. Am J Hum Biol. 2016;28(4):539-44.
5. Jian Liu, Xuemei Qiu, Daoming Wang, Yantao Li, Yang Zong, Yichen Liu, et al. Quantification of 10 steroid hormones in human saliva from Chinese adult volunteers. Journal of International Medical Research. 2018;46(4):1414-27.
6. Gao W, Stalder T, Kirschbaum C. Quantitative analysis of estradiol and six other steroid hormones in human saliva using a high throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay. Talanta. 2015;143:353-8.
7. Gabriella Liorgulescu. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. J Med Life. 2009;2(3):303-7.
8. Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb S, Zafar MS, Slowly PD, Almas K. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: an update. Int J Mol Sci. 2016;17(6):846.
9. Crewther BT, Carruthers J, Killduff LP, Sanctuary CE, Cook CJ. Temporal association between individual changes in hormones, training motivation and physical performance in elite and non-elite trained men. Biol Sport. 2016;33(3):215-21.
10. Crewther BT, Cook CJ. Effects of different post-match recovery interventions on subsequent athlete hormonal state and game performance. Physiol Behav. 2012;106(4):471-5.
11. Chichinadze K, Lazarashvili A, Chichinadze N, Gachechladze L. Testosterone dynamics during encounter: role of emotional factors. J Comp Physiol A. 2012;198(7):485-94.
12. Cook CJ, Crewther BT, Kilduff LP. Are free testosterone and cortisol concentrations associated with training motivation in elite male athletes? Psychol. Sport Exerc. 2013;14(6):882-5.

13. Van Anders SM, Goldey KL, Bell SM. Measurement of testosterone in human sexuality research: methodological considerations Behav. J Arch Sex. 2014;43(2):231-50.
14. Toone RJ, Peacock OJ, Smith AA, Thompson B, Drawer S, Cook C, et al. Measurement of steroid hormones in saliva: effects of sample storage condition. Scand J Clin Lab Invest. 2013;73(8):615-21.
15. Andreas Walther, Patricia Waldvogel, Emilou Noser, Jessica Ruppen, Ulrike Ehlert. Emotions and Steroid Secretion in Aging Men: a multi-study report. Front Psychol. 2017;8:17-22.
16. Durdiakova J, Fabryova H, Kobarova J, Ostathikova D, Celec P. The effects of saliva collection, handling and storage on salivary testosterone measurement. Steroids. 2013;78(14):1325-31.
17. John G Lewis. Steroid Analysis in Saliva: an overview. Clin Biochem Rev. 2006;M27(3):139-46.
18. Ching-Hui Chen, Ming –Jong Bair, Chun-Wei Hsu, Cho-Chun Hu. Analysis of steroid hormones in human saliva by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. Anal. Methods. 2015;7:486-9.
19. Vavilova TP, Ianushevich OO, Ostrovskaia IG. Sljuna. Analiticheskie vozmozhnosti i perspektivy. Binom; 2014. 312 s. [in Russian].
20. Evstigneev IV. Opredelenie gormonov i antitel v sljune v klinicheskoj laboratornoj praktike. Clin. immunol. allergol. infectol. 2014;4:55-8. [in Russian].
21. Gray PB, McHale TS, Carre JM. A review of human male field studies of hormones and behavioral reproductive effort. Horm Behav. 2017;91: 52-67.
22. Higashi T. Salivary hormone measurement using LC/MS/MS: specific and patient-friendly tool for assessment of endocrine function. Biol Pharm Bull. 2012;35:1401-8.

ВИЗНАЧЕННЯ ГОРМОНІВ В СЛИНІ

Євстігнєєв І. В.

Резюме. В огляді наведені показання до визначення гормонів в слині, методи дослідження від тандемної мас-спектрометрії з матрицею з використанням наночастинок і імунологічного аналізу з люмінесцентною реєстрацією сигналу до твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) зі спеціальними аналізаторами. Викладено результати використання різних методів дослідження СГ в ендокринології, спортивній медицині, педіатрії, акушерстві та гінекології. Аналіз слини для визначення рівня гормонів не може замінити аналізи крові і сечі, проте, маючи переваги і недоліки, істотно доповнює інформацію в певних клінічних ситуаціях. Підкреслено, що сучасна мас-спектрометрія в тандемі з високороздільним рідинним хроматографом і матрицею з наночастинками забезпечує високу продуктивність, специфічність і чутливість. Малопереконливі результати загального тестостерону і естрадіолу в сироватці крові з використанням автоматизованих систем сприяли розробці альтернативних технологій. Так розроблено доступний метод визначення вільної форми тестостерону в слині як найбільш адекватного маркера андрогенного статусу як у чоловіків, так і у жінок.

Таким чином, визначення СГ в слині відкрило нові можливості в діагностиці субклінічних форм ендокринної патології, в оцінці фізіологічних функцій в спортивній медицині.

Ключові слова: слина, стероїдні гормони, пептидні гормони.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГОРМОНОВ В СЛЮНЕ

Евстигнеев И. В.

Резюме. В обзоре приведены показания к определению гормонов в слюне, методы исследования от тандемной масс-спектрометрии с матрицей с использованием наночастиц и иммунологического анализа с люминесцентной регистрацией сигнала до твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) со специальными анализаторами. Изложены результаты использования различных методов исследования СГ в эндокринологии, спортивной медицине, педиатрии, акушерстве и гинекологии. Анализ слюны для определения уровня гормонов не может заменить анализы крови и мочи, однако, имея достоинства и недостатки, существенно дополняет информацию в определенных клинических ситуациях. Подчеркнуто, что современная масс-спектрометрия в тандеме с высокоразрешающим жидкостным хроматографом и матрицей с наночастицами обеспечивает высокую производительность, специфичность и чувствительность. Не достаточно убедительные результаты общего тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови с использованием автоматизированных систем способствовали разработке альтернативных технологий. Так разработан доступный метод определения свободной формы тестостерона в слюне как наиболее адекватного маркера андрогенного статуса как у мужчин, так и у женщин.

Таким образом, определение СГ в слюне открыло новые возможности в диагностике субклинических форм эндокринной патологии, в оценке физиологических функций в спортивной медицине.

Ключевые слова: слюна, стероидные гормоны, пептидные гормоны.

DETERMINATION OF HORMONES IN SALIVA

Yevstihnieiev I. V.

Abstract. The review contains indications for the determination of hormones in saliva, methods of research from tandem mass spectrometry with a matrix using nanoparticles and immunological analysis with luminescent signal recording to ELISA with special analyzers. The results of the use of various methods for the study of SG in endocrinology, sports medicine, pediatrics, obstetrics and gynecology are presented. The analysis of saliva to determine the level of hormones can not replace blood and urine tests, however, having advantages and disadvantages, it significantly complements the information in certain clinical situations. It was emphasized that modern mass spectrometry in tandem with a high-resolution liquid chromatograph and a matrix with nanoparticles provides high performance, specificity and sensitivity. Not enough convincing results of total testosterone and estradiol in serum using automated systems contributed to the development of alternative technologies. Thus, an accessible method was developed for determining the free form of testosterone in saliva as the most adequate marker of androgenic status in both men and women.

A method of ultrafiltration using Amicon Ultra-4 separation filters has been developed to determine the level of free testosterone in serum. However, the possibility of repeated and non-invasive analysis of saliva to evaluate free testosterone also has its advantages. The study of SG is convenient for screening to assess, for example, androgenic status in a certain age group. The lower limit of reference values can be used as a boundary criterion for the norm/androgen deficiency, particularly in adolescents. The most accurate laboratory confirmation of androgen deficiency in men are quantitative indicators of free testosterone in saliva and in blood plasma (using the ultrafiltration method).

Attention is focused on the need for doping control of growth hormone in athletes, given the use of it, primarily to increase muscle mass. The amount of growth hormone in the saliva is extremely small, the hormone level is determined in the blood plasma. On the other hand, saliva contains IGF-1, the level of which reflects the effect of GH on target organs. Determination of hormones in saliva is appropriate for the assessment of pathological and physiological processes.

The study of saliva with the determination of the level of hormones allows you to safely collect samples without venipuncture, which can affect the level of SG, in particular, cortisol. However, some factors limit the widespread introduction of saliva research into health care practice. Doctors should be familiar with the reference values of the level of hormones in saliva, taking into account the type of stimulation, sex, age, test systems used. It is necessary to adhere to a single protocol when collecting saliva for hormones, the introduction of available information about the interpretation of the results.

Saliva is a biological environment, the study of which is informative not only in the definition of SG, but also in monitoring the treatment of somatic pathology. Saliva as an object of study allows you to quickly and accurately test a variety of biomarkers. Saliva samples are convenient in determining sex hormones in controlling the menopausal cycle and treating hypercorticism.

Thus, the definition of SG in saliva has opened up new possibilities in the diagnosis of subclinical forms of endocrine pathology, in the assessment of physiological functions in sports medicine.

Key words: saliva, steroid hormones, peptide hormones.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.
Стаття надійшла 18.11.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-27-32
УДК 616.983-053.2

Жук Л. А.

ХЛАМІДІЙНА ІНФЕКЦІЯ У ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)
umsakafped@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом ініціативної пошукової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Українська медична стоматологічна академія «Розробити та впровадити систему медико-психологічного супроводу для новонароджених груп ризику з формування хронічної захворюваності, інвалідності та затримки розвитку 0117U004538.

Респіраторні захворювання у дітей є актуальною проблемою педіатрії. Не дивлячись на те, що захворювання дихальних шляхів добре відомі кожному педіатру, в теперішній час існує багато невирішених проблем у розумінні етіології та патогенезу окремих форм захворювань та їх діагностиці. За останні два десятиріччя етіологічний спектр збудників дихальних шляхів суттєво розширився [1]. Розповсюдженість хламідійної інфекції при респіраторній патології у дітей становить від 6,2 до 50%. Хламідії в теперішній час відносять до основних збудників в структурі гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) [2].

Хламідійна інфекція є однією з проблем, що гостро постала з кінця XX століття. Це пов'язане з її значним поширенням у різних вікових групах населення, починаючи від новонароджених, з унікальною здатністю вражати різні органи та системи, часто хронічним перебігом, труднощами діагностики і не завжди ефективним лікуванням. Сучасні педіатрія й інфектологія приділяють особливу увагу внутрішньоклітинним інфекціям, які мають торпідний, персистуючий, малосимптомний перебіг, а також тенденцію до частого рецидування та хронізації з подальшим формуванням хронічної соматичної патології [3,4,5]. Внутрішньоклітинні інфекції є частою причиною хронічної патології, а сприяє її виникненню автоімунний механізм розвитку [6]. Інтерес до цієї проблеми пов'язаний, з одного боку, з тим, що необхідними є прогнозування, раннє виявлення та первинна профілактика соматичної патології з формуванням груп підвищеного ризику. З іншого боку, загальновідомою є можливість трансформації гострої патології в дітей у хронічну соматичну патологію у дорослих [7,8]. Незважаючи на інтенсивне вивчення внутрішньоклітинних інфекцій, залишаються суперечливими дані щодо їх клініко-діагностичного та прогностичного значення, особливо у дітей молодшого віку. Зокрема, тривалі лихоманки з невизначеним ґенезом можуть бути проявом низки інфекційних і соматичних захворювань [9].

Хламідії – облігатні внутрішньоклітинні паразити. Це дрібні грамнегативні кокоподібні бактерії, здатні розмножуватися внутрішньоклітинно, що зближує їх із вірусами. Вони мають усі основні ознаки бактерій: містять два типи нуклеїнових кислот (ДНК і РНК), рибосоми, мурамову кислоту, розмножуються бінарним діленням і чутливі до деяких антибіотиків. Ці мікроорганізми відрізняються від інших унікальним життєвим циклом, який включає послідовну зміну