

В.О. Диннік, Т.Н. Суліма

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ СТАТЕВИХ СТЕРОЇДІВ НА ОРГАНИ-МІШЕНІ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ МОНОАМІНАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПУБЕРТАТНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ

ДУ "Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України", Харків

ВСТУП

Підлітковий період надзвичайно важливий у постнатальному розвитку. Під час статевого дозрівання відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-гонадного комплексу. Функціональне напруження системи гіпоталамус — гіпофіз — периферичні ендокринні залози, притаманне цьому періоду, під впливом несприятливих чинників може трансформуватися у стійкі порушення ендокринного статусу, що спричиняють різні гінекологічні захворювання, у тому числі пубертатні маткові кровотечі.

Розуміння механізмів дії статевих гормонів — естрогенів, прогестинів та андрогенів — істотним чином змінилося останніми роками [1]. Нещодавні дослідження показали, що, крім органів репродуктивної системи, багато тканин організму є мішенями для статевих гормонів [2]. Разом із цим, специфіка ефектів статевих стероїдів як у чоловіків, так і у жінок, багато в чому залежить від гормонального тла. Було показано різноманітність механізмів зв'язування статевих стероїдів із цитоплазматичними та ядерними рецепторами, а також шляхів ініціації процесів, що призводять до змін репродуктивної функції внаслідок модифікації процесів синтезу або секреції основних гормонів-регуляторів менструального циклу [3-5].

Проблемі гормональних взаємин за пубертатних маткових кровотеч присвячено цілу низку публікацій [6-8], але і до сьогодні вона залишається актуальною. Розширення уявлень про патогенез цього загрозливого захворювання сприятиме ефективнішому застосуванню терапевтичних заходів, спрямованих на досягнення гемостазу та подальшої регуляції менструальної функції.

Метою дослідження стало вивчення вмісту статевих стероїдів, їх вплив на органи-мішені (матку та яєчники) і взаємозв'язок із біогенними амінами за різних форм ПМК.

Для досягнення цієї мети було поставлено такі задачі:

1. Визначити вміст естрогенів та андрогенів, а також їх співвідношення за різних клінічних форм ПМК.

2. Проаналізувати особливості впливу статевих стероїдів на органи-мішені (матку та яєчники) у дівчинок із різним перебігом ПМК.

3. Дослідити можливу асоціацію естрогенів та андрогенів із рівнем біологічно активних речовин у дівчинок із різними варіантами ПМК.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Під спостереженням були дівчинки-підлітки 11-18 років із ПМК, які перебували у відділенні дитячої гінекології ДУ "ІОЗДП АМНУ". Залежно від клінічного перебігу захворювання вони були розподілені на 3 групи. До I групи увійшли 116 дівчинок із вперше виниклим епізодом кровотечі (УПМК), II групу склали 44 підлітки, у яких спостерігався ремітуючий характер кровотеч (тривалі, нерясні кровотечі з короткими "світлими" проміжками, РМПК) і III групу — 129 дівчинок із рецидивуючим перебігом захворювання (РПМК).

У добовій сечі визначали вміст діоксифенілаланіну (ДОФА), дофаміну (ДА), норадреналіну (НА) та адреналіну (А) [9]. Визначення рівня серотоніну (С) у цільній крові було виконано флюориметричним методом [10].

Оцінку гормонального статусу проводили на підставі визначення концентрації загального тестостерону (Т), естрадіолу (E_2), естріолу (E_3) у сироватці крові радіоімунологічним методом із застосуванням стандартних наборів фірми "Immunotech" (Чехія). Підрахунок радіоактивності проводили на лічильнику Гамма-800 "Наркотест".

Дослідження екскреції сумарних 17-КС із сечею проведено колориметричним методом [11].

Трансабдомінальне ультразвукове сканування органів малого таза проводили за допомогою апарата Lodgic-100 із використанням секторального датчика з частотою 3,5 МГц на тлі наповненого сечового міхура в реальному масштабі часу.

Інтегральну оцінку внутрішніх розмірів матки і яєчників проводили за формулами:

Об'єм матки = довжина (мм) × ширина (мм) × товщина (мм).

Площа яєчників = довжина (мм) ПЯ × ширина

(мм) ПЯ + довжина (мм) ЛЯ × ширина (мм) ЛЯ, де ПЯ — правий яєчник, ЛЯ — лівий яєчник.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета прикладних програм "Statgraphics Plus for Windows 3.0" (Manugistic Inc., USA). Вміст біологічно активних речовин (БАР) представлено у вигляді середнього арифметичного (М) і стандартного відхилення ($\pm SD$). Розходження групових статистик оцінювали за допомогою параметричного та непараметричного дисперсійного аналізу. Асоціацію біологічно активних речовин, а також інтегральних внутрішніх розмірів матки і яєчників із кластером статевих стероїдних гормонів аналізували методом багатовимірного регресійного аналізу [16]. Результати регресійного аналізу представлено не у вигляді лінійних рівнянь апроксимації, а у вигляді таблиць набору детермінант для спрощення сприйняття й обговорення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Статистичний аналіз (табл. 1) вмісту статевих стероїдів у сироватці крові не виявив значущих відмінностей у групах через їх високу варіативність за ПМК. Проте нами знайдено деякі особливості співвідношення естрогенів та андрогенів за різної маніфестації ПМК: рівень естрадіолу статистично значуще корелював із рівнем тестостерону у третій групі ($r=0,52$), а рівень естріолу корелював із рівнем тестостерону у першій ($r=0,5$) і другій ($r=0,8$) групах.

Відсутність у наших дослідженнях зв'язку між рівнем тестостерону та екскрецією його андрена-

лових метаболітів (17-КС) із сечею може свідчити про переважно оваріальне походження андрогенів у крові пацієнтів із ПМК.

На наш погляд, заслуговує на увагу факт підвищеного рівня E_3 у сироватці крові певної кількості хворих на ПМК. У літературі є свідчення [13], що за співвідношення $E_3/E_2 > 10$ естріол виступає як антагоніст і блокує зв'язування E_2 зі специфічними рецепторами в органах-мішенях, і це розцінюється як протективна дія щодо розвитку неопластичних процесів у матці та яєчниках. Можна зробити припущення, що і у наших хворих ми маємо справу з конкурентною дією естрогенів, спрямованою на стримування гіперпластичних процесів в органах-мішенях, які розвиваються під впливом найактивнішого естрогену E_2 . Проте порушуються більш тонкі організаційні процеси нейроендокринної регуляції, що вимагають спостереження та корекції і після зупинки кровотечі.

Наступним етапом нашого дослідження було з'ясування особливостей впливу статевих гормонів на органи-мішені, а також вміст біогенних амінів в організмі. Рішення поставлених задач зводилося до аналізу того, якою мірою варіативність статевих стероїдних гормонів зумовлює дисперсію розмірів матки та яєчників, а також коливання рівня катехоламінів у добовій сечі та серотоніну в крові пацієнтів із різною маніфестацією ПМК.

Слід зазначити, що лінійні розміри матки (довжина, товщина і ширина), а також яєчників (довжина і ширина), виміряні шляхом ультразвукового обстеження, не залежали від росту, ваги або індексу

Таблиця 1

Вміст статевих гормонів у сироватці крові хворих на ПМК

Показник	Статистичний показник	I група	II група	III група	Група порівняння
Тестостерон	n	58	19	73	47
	M $\pm$ SD	1,75 $\pm$ 1,37	1,74 $\pm$ 2,01	2,11 $\pm$ 1,75	1,65 $\pm$ 2,02
17-КС	n	41	14	54	38
	M $\pm$ SD	25,42 $\pm$ 12,85* (P=0,001)	17,87 $\pm$ 4,53 ** (P=0,01)	27,54 $\pm$ 12,43* (P=0,001)	16,06 $\pm$ 8,5
Естрадіол	n	58	21	76	46
	M $\pm$ SD	0,25 $\pm$ 0,34	0,17 $\pm$ 0,14	0,36 $\pm$ 0,52** (P=0,01)	0,36 $\pm$ 0,73
Естріол	n	36	11	49	
	M $\pm$ SD	0,72 $\pm$ 0,9	2,07 $\pm$ 3,25	1,69 $\pm$ 4,05	0,9 $\pm$ 0,20, 5-1,3
E_3/E_2	n	32	9	39	
	M $\pm$ SD	6,68 $\pm$ 14,66	7,74 $\pm$ 9,18	5,53 $\pm$ 8,27	
T/ E_2	n	52	19	58	45
	M $\pm$ SD	16,76 $\pm$ 23,9	9,30 $\pm$ 5,67	12,74 $\pm$ 15,15	17,5 $\pm$ 39,4

Примітка: * — вірогідні розбіжності з групою порівняння, ** — вірогідні розбіжності у групах.

маси тіла пацієнтів. Тому ці параметри фізичного розвитку не розглядалися як природні детермінанти розмірів внутрішніх органів репродуктивної системи. Не було також виявлено вибіркового впливу гормонів на будь-який із лінійних розмірів матки та яєчників, що дозволило обґрунтувати вибір об'єму матки та сумарної площі яєчників як інтегральної оцінки розмірів цих органів.

Методом множинного регресійного аналізу вивчався вплив статевих стероїдів на розміри внутрішніх органів репродуктивної системи. Результати наведено у табл. 2.

Результати аналізу свідчать про вплив стероїдних гормонів на розміри матки та яєчників у дівчинок із ПМК, який має свої особливості залежно від клінічного перебігу захворювання. Якщо у дівчинок I групи ультразвукові параметри цих органів детермінують E_2 і T , то у підлітків II групи — набір естрогенів E_2 і E_3 . У хворих III групи на розміри органів-мішеней впливає рівень T у сироватці крові.

Нами також було проаналізовано особливості змін акустичного відгуку від ендометрія та стінок порожнини матки (внутрішньоматкове "М-ехо"). Наявність "М-ехо" понад 10 мм (що розцінювалось нами як гіперплазія ендометрія) вірогідно частіше спостерігалася за підвищення E_2 і порушень співвідношення стероїдних гормонів (змінені коефіцієнти T/E_2 , E_3/E_2), що відповідає даним літератури, які свідчать, що реакцією матки та її слизової оболонки на вплив естрогенів є гіперплазія та гіпертрофія [14].

Велике значення має акустичний рисунок яєчників, присутність у них фолікулів. Наявність фолікулів, діаметр яких перебільшував 10 мм, а іноді досягав 30 мм і більше (що розцінювалось як кісти яєчників) було пов'язано з розладами обміну сте-

роїдних гормонів. Вірогідно частіше це спостерігалось за підвищення коефіцієнтів T/E_2 , E_3/E_2 , а також збільшення вмісту E_3 . Порушення стероїдогенезу, скоріше за все, відбувається за рахунок розладів гідроксильовання за участю ароматазних систем.

Отже, набір гормональних детермінант, що справляють вплив на розміри внутрішніх органів репродуктивної системи, багато в чому співпадає в рамках клінічних груп і, ймовірно, зумовлює механізми розвитку ПМК.

Для з'ясування ролі статевих стероїдів у ланцюзі зворотного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи (ГГГС) у дівчинок із різною маніфестацією ПМК проведено багатовимірний регресійний аналіз. Це дозволило оцінити вплив певних статевих стероїдів на рівень біогенних амінів. Було побудовано математичні моделі, в яких незалежними змінними були тестостерон, естрадіол та естріол, а залежними — дофамін, норадреналін, адреналін і серотонін (табл. 3).

Як відомо, рецептори до естрогену представлено у великій кількості в медіобазальних ядрах гіпоталамуса, де вони опосередковують ланцюг зворотного зв'язку: гонади — гонадотропінсинтезуючі структури гіпоталамуса, а також в інших утвореннях мозку, здійснюючи широкий спектр ефектів на механізми адаптації, пам'яті тощо [15]. Слід зазначити, що у цих дослідженнях нас насамперед цікавила участь статевих стероїдів у формуванні ПМК. Аналізуючи цей аспект, ми виявили такі закономірності. Рівень естрадіолу в крові детермінував вміст норадреналіну, адреналіну та серотоніну, а в поєднанні з тестостероном — і рівень дофаміну у дівчинок із ремітуючими кровотечами. Враховуючи те, що у цій групі спостерігався найнижчий рівень естрадіолу, можна припустити, що це і є відображенням його участі в ланцюзі негативного зворот-

Таблиця 2

Гормональні детермінанти варіативності розмірів внутрішніх статевих органів

Змінні Y_i / X_i	Стат. характеристики	Набір гормональних детермінант		
		I група	II група	III група
Y_1 = матка (об'єм)	n	28	10	35
X_{i1} = T	X_i	$T+E_2$	E_3	T
X_{i2} = E_2	R^2	58,9 %	43,9 %	63,1 %
X_{i3} = E_3	$P_{\text{моделі}}$	0,000	0,02	0,000
Y_1 = яєчники (площа)	n	27	10	35
X_{i1} = T	X_i	$T+E_2$	E_2+E_3	T
X_{i2} = E_2	R^2	65,6 %	78,7 %	67,1 %
X_{i3} = E_3	$P_{\text{моделі}}$	0,000	0,000	0,000

Примітка: вказано лише незалежні змінні, що справляють статистично значущий вплив ($p < 0,05$) на залежну змінну.

Зведена таблиця результатів регресійного аналізу

Змінні Y_j / X_i	Статеві стероїди	Набір гормональних детермінант			
		I група	II група	II група	Група порівняння
$Y_j = \text{дофамін}$	n	12	6	18	25
$X_{i1} = E_2$	ΣX_i	$T + E_3$	$T + E_2$	T	T
$X_{i2} = T$	R^2	87,9 %	96,0 %	68,0 %	17,0 %
$X_{i3} = E_3$	$R_{\text{моделі}}$	0,000	0,0013	0,01	0,03
$Y_j = \text{норадреналін}$	n	13	6	18	24
$X_{i1} = E_2$	ΣX_i	$T + E_3$	E_2	T	T
$X_{i2} = T$	R^2	93,3 %	88,0 %	68,0 %	27,0 %
$X_{i3} = E_3$	$R_{\text{моделі}}$	0,000	0,0016	0,000	0,0076
$Y_j = \text{норадреналін}$	n	13	6	18	25
$X_{i1} = E_2$	ΣX_i	$T + E_3$	E_2	T	$T + E_2$
$X_{i2} = T$	R^2	87,6 %	88,0 %	74,7 %	41,0 %
$X_{i3} = E_3$	$R_{\text{моделі}}$	0,01	0,0016	0,000	0,0023
$Y_j = \text{норадреналін}$	n	22	4	21	36
$X_{i1} = E_2$	ΣX_i	E_3	E_2	T	T
$X_{i2} = T$	R^2	67,0 %	89,0 %	71,6 %	26,0 %
$X_{i3} = E_3$	$R_{\text{моделі}}$	0,000	0,015	0,000	0,0052

Примітка: вказано лише незалежні змінні, що справляють статистично значущий вплив ($p < 0,05$) на залежну змінну.

ного зв'язку з гормонпродукуючими ядрами гіпоталамуса. Вплив на матку та яєчники у цій групі відбувався через естрадіол і естріол.

У дівчинок із вперше виниклими ПМК тестостерон та естріол були детермінантами вмісту катехоламінів, а серотоніну — лише естріол. Можна припустити, що порушення у ланцюзі зворотного зв'язку ГГГС у цій групі зумовлено саме естрогенною недостатністю через низьку естрогенну активність естріолу. Проте співвідношення естрогенів і андрогенів та їх вплив на матку і яєчники у дівчинок цієї групи не були порушеними.

У дівчинок із рецидивуючими кровотечами тестостерон є основною детермінантою впливу статевих стероїдів як на рівень нейромедіаторів, так і на розміри внутрішніх органів репродуктивної системи. Це може свідчити про порушення регуляції в обох ланках репродуктивної системи: центральній і периферичній.

Слід зазначити, що високі значення коефіцієнта детермінації ($R^2 > 60,0\%$) взаємозв'язку статевих стероїдів і біогенних амінів, що мав місце в усіх без виключення підгрупах пацієнтів із ПМК порівняно з контролем, свідчать про те, що функціональна система "статеві стероїди — гонадотропінсинтезуючі структури мозку" у період ПМК домінує над іншими функціональними системами за участю біогенних амінів. Структура цих систем пояснює особливості маніфестації ПМК. У дівчинок із вперше виниклими ПМК (I група) тестостерон та естріол як антагоністи естро-

генових рецепторів [13] блокують естроген-опосередкований вплив на гіпоталамічну ланку саморегуляції менструального циклу, визначаючи тим самим стійкий характер кровотечі. У дівчинок II групи естрогензалежна ланка саморегуляції виконує свою функцію і тим самим забезпечує періоди ремісії. У дівчинок III групи через високий рівень естрадіолу реалізується блокуюча дія ланцюга зворотного зв'язку на механізми центральної ланки саморегуляції, що, можливо, і призводить до повторних ПМК.

ВИСНОВКИ

1. З'ясовано, що у дівчинок із вперше виниклими та ремітуючими кровотечами характерною є тісна кореляційна залежність неактивної фракції естрогенів E_3 і T . У підлітків із рецидивами захворювання залежність простежується між найбільш активною фракцією естрогенів E_2 і T .

2. Виявлено, що за ремітуючих кровотеч зберігається зв'язок між найактивнішою фракцією естрогенів E_2 і катехоламінами, за вперше виниклих кровотеч вміст катехоламінів детермінується менш активним естрогеном E_3 , а за рецидивів цю роль на себе бере T . Це певною мірою впливає на розвиток і перебіг ПМК, формування клінічного варіанта цього захворювання.

3. Встановлено різний вплив стероїдних гормонів на розміри матки та яєчників. Гормональними детермінантами, які впливали на варіативність розмірів внутрішніх статевих органів за вперше ви-

никлих кровотеч, були E_2 і T , за ремітуючих — E_2 і E_3 , а за рецидивів — T . Наявність збільшеного внутрішньоматкового "М-ехо" спостерігалася за підвищення E_2 і порушень співвідношення стероїдних гормонів (T/E_2 і E_3/E_2).

ЛІТЕРАТУРА

1. Wierman M.E. Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action / *Advances in Physiology Education*. — 2007. — Vol. 31. — P. 26-33.
2. Turgeon J. L., Carr M.C., Maki P.M., Mendelsohn M.E. and Wise P.M. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies / *Endocrine Reviews*. — 2006. — Vol. 27, № 6. — P. 575-605.
3. Ciocca D.R., Roig L.M. Estrogen receptors in human nontarget tissues: biological and clinical implications / *Endocr Reviews*. — 1995. — Vol. 16, № 1. — P. 35-62.
4. Баби́чев Н.В. Рецепторные механизмы действия половых гормонов. Может ли рецептор работать без лиганда // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. Т.52, № 1. — С. 32-38.
5. Jabbour H.N., Kelly R.W., Fraser H.M., Critchley H.O. Endocrine regulation of menstruation / *Endocr Reviews*. — 2006. — Vol. 27, № 1. — P. 17-46.
6. Татарчук Т.Ф. Клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста / Т.Ф. Татарчук, О.В. Булаченко, О.И. Бодрягова // *Здоровье женщины*. — 2004. — № 2. — С. 65-72.
7. Вовк І.Б. Своєчасна діагностика і терапія пубертатних маткових кровотеч у дівчаток — запорука репродуктивного здоров'я / І.Б. Вовк, В.Ф. Петербурзька // *Нова медицина*. — 2003. — № 5. — С. 46-50.
8. Диннік В.О. Особливості гормонального забезпечення хворих з пубертатними матковими кровотечами // *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. — 2005. — № 2. — С. 105-107.
9. Бару А.М. Методика исследования катехоламинов с повышением специфичности триоксииндоловой процедуры / А.М. Бару, Т.П. Бойко // *Актуальные пробл. эксперим. и клин. эндокринологии. Тез. докл. республ. конф.* — Х., 1979. — С. 126-127.
10. Кулинский В.И. Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных животных / В.И. Кулинский, А.С. Костюковская // *Лаб. дело*. — 1969. — № 7. — С. 390-394.
11. Самосудов Н.В. Определение 17-кетостероидов в моче по реакции мета-нитробензола (колориметрический метод) / Н.В. Самосудов, Ж.Ж. Басс // *Клиническая биохимия*. — 1976. — С. 227-232.
12. Freedman D.A. *Statistical Models: Theory and Practice* / Cambridge University Press, 2005. — 414 p.
13. M. Melamed, E. Castano, A.C. Notides and S. Sasson. Molecular and kinetic basis for the mixed agonist/antagonist activity of estriol / *Molecular Endocrinology*. — 1997. — № 11. — P. 1868-1878.
14. Gunin A.G., Emelianov V., Tolmachev A.S. Effekt of adrenocorticotrophic hormone on the development of estrogen-induced changes and hyperplasia formation in the mouse uterus // *Reproduction*. — 2002. — Vol. 123. — P. 601-611.
15. McEwen B.S., Alves S.E. Estrogen actions in the central nervous system / *Endocrine Reviews*. — 1999. — Vol. 20, № 3. — P. 279-307.

РЕЗЮМЕ

Особенности влияния половых стероидов на органы-мишени и их взаимосвязь с моноаминами в зависимости от клинического течения пубертатных маточных кровотечений
В.А. Дынник, Т.Н. Сулима

Результаты обследования 289 девушек с пубертатными маточными кровотечениями показали, что клиническое течение болезни ассоциировано с определенным набором половых стероидов: эстрадиола, эстриола и тестостерона. Обнаружено доминирующее влияние половых стероидов на содержание катехоламинов и серотонина в организме на фоне ПМК. Обсуждается роль гормональных паттернов в механизмах развития и клинической манифестации трех различных типов ПМК.

Ключевые слова: пубертатные маточные кровотечения, клиническое течение, половые стероидные гормоны, биогенные амины.

SUMMARY

Some features in the impact of sex steroids on target organs and their relationship with monoamines in respect to clinical course of pubertal uterine bleeding
V. Dynnik, T. Sulima

In the investigation of 289 girls with pubertal uterine bleedings it has been shown that clinical course of disease is associated with certain set of the sex steroid hormones: testosterone, estradiol and estriol. It was found that during uterine bleeding sex steroids predetermine catecholamines and serotonin body level. The role of some hormonal patterns in mechanisms and clinical manifestation of three different types of PUB were discussed.

Key words: pubertal uterine bleedings, clinical course, sex steroid hormones, biogenic amines.

Дата надходження до редакції 15.01.2009 р.