

В.О. Диннік

РОЛЬ ОКСИТОЦИНУ У ФОРМУВАННІ ПУБЕРТАТНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», Харків***ВСТУП**

Широко відомою є фізіологічна та фармакологічна властивість нейрогіпофізарного гормону окситоцину викликати сильні скорочення гладенької мускулатури матки, підвищувати секрецію молока та його виділення з молочних залоз [1–4]. Вплив окситоцину на гладеньку мускулатуру матки залежить від фази менструального циклу. Естрогени підвищують чутливість ендометрію до дії окситоцину, а прогестерон — знижує. Концентрація рецепторів до окситоцину у гладенькій мускулатурі матки зростає під час вагітності та пологів. Він бере участь у гемостазі після пологів. Є повідомлення, що окситоцин справляє центральну дію: сприяє виробленню ПГ за допомогою регуляції у бік підвищення циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), бере участь у регуляції утворення естрогенів у яєчниках і процесах продукції тропних гормонів, надто пролактину (ПРЛ) [5–9]. Проте всі ці публікації стосуються в основному акушерської патології. Останніми роками обговорюється роль окситоцину у психо-ендокринних взаєминах і стресах з огляду на його центральну дію [10–13]. Стрес може спричинювати порушення лактації. Є повідомлення, що окситоцин впливає на ментальний розвиток, соціально-пізнавальну функцію, поведінку. Узгодженість реакцій поведінки значною мірою зумовлено здатністю регуляторних систем за дуже короткий час після впливу на них змінювати активність цілої низки нейрогормонів. Виникнення кровотеч досить часто також пов'язано зі стресовими ситуаціями, порушеннями скорочувальної діяльності матки. Проте праця із вивчення дії окситоцину за маткових кровотеч у підлітковому віці ми не знайшли.

Метою нашого дослідження було з'ясування взаємин між окситоцином, простагландинами (ПГ), гонадотропними гормонами, ПРЛ, естрогенами за пубертатних маткових кровотеч.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 174 дівчинки-підлітки з пубертатними матковими кровотечами (ПМК): 71 особа з впер-

ше виниклими кровотечами (I група), 25 — із ремітуючим перебігом (II група) і 78 — із рецидивами захворювання (III група).

Комплекс лабораторного обстеження включав визначення рівня ЛГ і ФСГ у сироватці крові методом імуноферментного аналізу на фотометрі «Humareader» (Німеччина) за допомогою комерційних наборів і вмісту ПРЛ, естрадіолу (E_2), тестостерону (Т), кортизолу (К) радіоімунологічним методом із використанням наборів «Immunotech» (Чехія). Підрахунок радіоактивності проводили на лічильнику Гамма-800 «Наркотест».

Концентрацію окситоцину (От) визначали в плазмі крові імуноферментним методом із використанням стандартних комерційних наборів «Peninsula Laboratories inc. US», рівень ПГЕ₂ і ПГФ_{2α} у сироватці крові — за допомогою наборів «Amersham Pharmacia Biotech UK».

Нормативні показники гормонів і біологічно активних речовин отримано в лабораторіях ДУ «ІОЗДП АМНУ» у ході обстеження здорових школярів м. Харкова.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета прикладних програм «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів визначення вмісту окситоцину в плазмі крові у дівчинок із пубертатними матковими кровотечами встановив, що середній рівень цього гормону був у 1,5–2,3 разу нижчим, ніж у контролі (у I гр. на 34,0%, у II гр. — на 66,0% і у III гр. — на 49,0%, таблиця). Слід зазначити, що у дівчинок II гр. це зниження досягало вірогідних значень.

Індивідуальний аналіз з'ясував, що рівень окситоцину у більшості дівчинок (61,9% випадків) був зниженим, у 31,0% залишався у межах нормальних значень і у 7,1% був підвищеним. Залежно від клінічного перебігу кровотечі ми не знайшли відмінностей, за виключенням того, що лише за вперше виниклих кровотеч відзначено підвищені рівні От, і середній вміст його був у 1,5 разу більшим, ніж в

Таблиця

Середній вміст окситоцину в сироватці крові у хворих на ПМК (нг/мл)

Статистичний показник	I гр.	II гр.	III гр.	Контроль
N	21	6	17	10
M±SD	0,85±0,19	0,56±0,17*	0,65±0,16	1,27±0,22
Me	0,63	0,51	0,56	0,9

Примітка: * — $p_u < 0,05$ порівняно з контролем.

інших групах, але вірогідності ця тенденція не набула.

У літературі є свідчення про зв'язок От і ПГ. Окситоцин стимулює продукцію ПГ під час пологів [16]. Аналізуючи співвідношення концентрації От і рівня ПГ у сироватці крові у хворих на ПМК, ми з'ясували, що в абсолютної більшості дівчинок навіть за нормального вмісту От спостерігалися порушення продукції ПГ, в основному її підвищення (рис. 1).

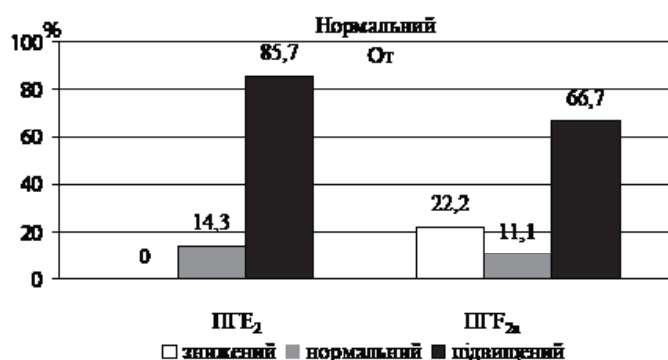


Рис. 1. Частота відхилень вмісту ПГЕ₂ і ПГФ_{2a} у дівчинок із ПМК на тлі нормального вмісту окситоцину.

За зниженого рівня От зміни вмісту ПГЕ₂ і ПГФ_{2a} були різноспрямованими (рис. 2), рівень

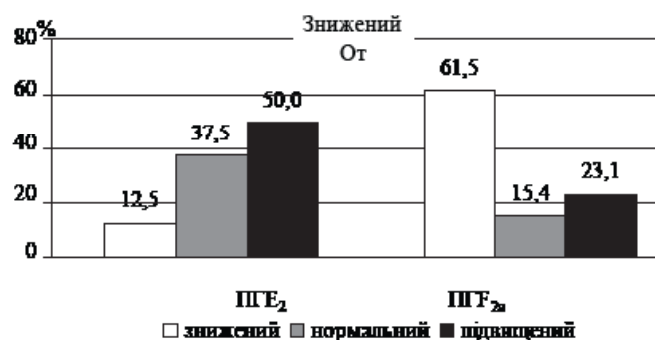


Рис. 2. Частота відхилень вмісту ПГЕ₂ і ПГФ_{2a} у дівчинок із ПМК на тлі зниженого рівня окситоцину.

ПГЕ₂ вірогідно частіше збільшувався, ніж зменшувався (50,0% проти 12,5%, $p < 0,001$), а для ПГФ_{2a} навпаки, характернішим було зниження його концентрації у сироватці крові (61,5% проти 23,1%, $p < 0,02$).

Слід зазначити, що підвищення рівня От не завжди супроводжувалось підйомом вмісту ПГ. Тобто, відбувається дискоординація взаємин От і ПГ. Зіставлення рівнів От і гонадотропінів виявило, що за нормальних і знижених значень От більше ніж у половини хворих відзначалися нормальні показники ЛГ і ПРЛ (у середньому 53,6% і 58,8% відповідно). В інших дівчинок реєструвалися порушення вмісту лютропіну і ПРЛ. Розлади продукції ЛГ проявлялися рівною мірою як підвищенням, так і зниженням її. Концентрація ПРЛ за нормальних і знижених показників От лише зменшувалася (рис. 3, 4).

ФСГ за нормальних рівнів От, як і ЛГ і ПРЛ, у 50,0% випадків був у межах фізіологічних значень (рис. 5). Як видно з рис. 5, у решти превалювало підвищення вмісту ФСГ над його зниженням (33,3% проти 16,7%, $p < 0,01$). За низьких концентрацій От в 1,3 разу зменшувалася кількість дівчинок із фізіологічним рівнем ФСГ (37,5% проти 50,0% за нормальних значень От, $p < 0,01$), вірогідно збільшувався від-

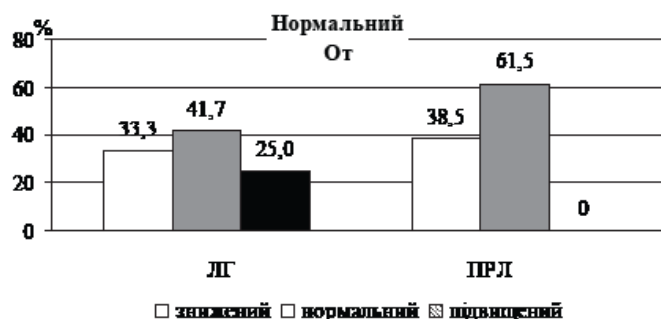


Рис. 3. Частота відхилень вмісту ЛГ і ПРЛ у дівчинок із ПМК на тлі нормального рівня окситоцину.

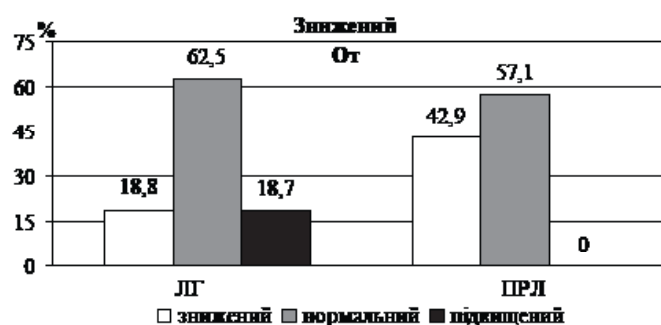


Рис. 4. Частота відхилень вмісту ЛГ і ПРЛ у дівчинок із ПМК на тлі зниженого рівня окситоцину.

соток хворих із підвищеними значеннями ФСГ (43,7% проти 33,3% за нормальних значень От, $p < 0,01$). Отже, за зменшення вмісту От у сироватці крові у хворих на ПМК найбільшою мірою змінюється вміст ФСГ.

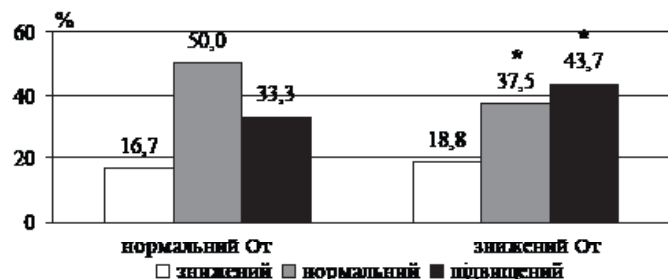


Рис. 5. Частота відхилень вмісту ФСГ у дівчинок із ПМК на тлі нормального і зниженого рівнів окситоцину (* — $p < 0,05$).

Взаємини От і естрогенів також мали певні особливості. У половини дівчинок незалежно від рівня От мала місце гіпоестрадіолемія (рис. 6). Гіперестрогенія траплялася в поодиноких випадках. Навпаки, вміст E_3 у вірогідної більшості підлітків залишався в межах фізіологічних коливань, майже у третини він був знижений, і лише за зменшення рівня От реєструвалися його підвищення (рис. 7).

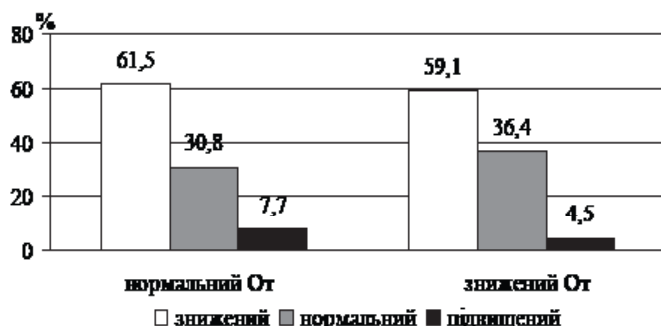


Рис. 6. Частота відхилень вмісту E_2 у дівчинок із ПМК на тлі нормального і зниженого рівнів окситоцину.

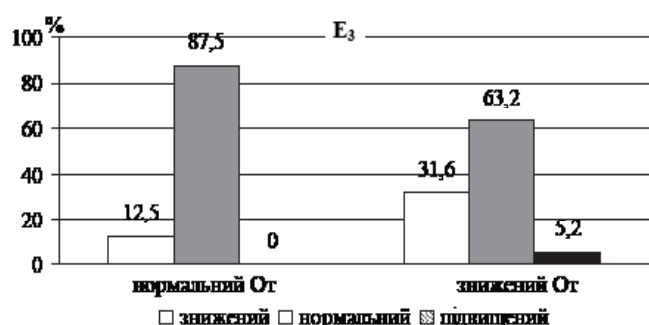


Рис. 7. Частота відхилень вмісту E_3 у дівчинок із ПМК на тлі нормального і зниженого рівнів окситоцину.

Тобто, ми бачимо значні порушення взаємодії між продукцією От, ПГ, гонадотропінів, ПРЛ і стероїдних гормонів, що доводить значення окситоцину у виникненні центральних розладів за ПМК.

Враховуючи, що між тропними, стероїдними гормонами і От існує взаємозв'язок, ми за допомогою методу регресійного аналізу спробували виявити цей зв'язок в організмі дівчинок із ПМК. Статистично значущий зв'язок було виявлено лише між рівнем пролактину у нічній порції крові та вмістом От ($r=0,36$; $p=0,03$; $n=33$), а також між К і От ($r=0,44$; $p=0,008$; $n=33$). Результати наведено на рис. 8 і 9.

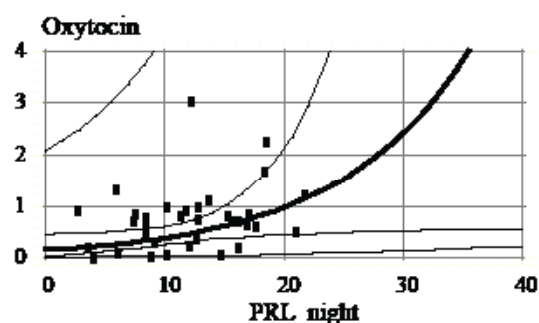


Рис. 8. Крива залежності вмісту окситоцину від рівня пролактину у нічні години.

Як видно з рис. 8, зниження рівня От асоціюється з невисокими показниками ПРЛ у нічні години. Виходячи з того, що кровотеча в підлітковому віці є стресовою реакцією, можна припустити, що зниження вмісту стреслімітуючих гормонів, до яких належать ПРЛ і От, може свідчити про напругу в системі адаптації.

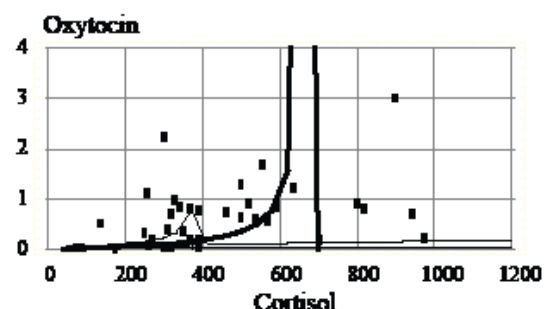


Рис. 9. Крива залежності вмісту окситоцину від рівня кортизолу у крові.

На рис. 9 видно, що вплив К (який також має відношення до адаптивних реакцій) на вміст От має досить складний характер. Його зниження призводить до неадекватно низького рівня От у плазмі

крові хворих на ПМК. Пік концентрації От припадає на рівень К у крові в межах від 600 до 700 нмоль/л, тобто у хворих з адекватною реакцією на стрес за кровотечі підйом От спрямовано на досягнення гемостазу.

Отже, можна зробити висновок, що От відіграє певну роль у формуванні ПМК. Лише у третини хворих він залишається в межах фізіологічних значень. Найчастіше відбувається зниження вмісту От. Це, з одного боку, підтримує центральні розлади регуляції менструальної функції. З іншого боку, беручи до уваги участь окситоцину у скорочувальній діяльності матки, можна зазначити, що порушення його вмісту можуть сприяти тривалим атонічним матковим кровотечам.

ВИСНОВКИ

1. Доведено роль окситоцину в патогенезі пубертатних маткових кровотеч. З одного боку, його нестача впливає на центральні механізми розладів за ПМК, а з іншого — на погіршення контрактильної активності матки, що сприяє подовженню кровотечі. Це зумовлює необхідність призначення препаратів окситоцину у дівчинок-підлітків із ПМК.

2. Найчастіше відбувається зниження вмісту окситоцину (61,9%), у 31,0% випадків він залишається в межах норми, і лише у 7,1% спостережень його рівень підвищувався. Залежно від клінічної групи середні значення окситоцину були нижчими в 1,5–2,3 разу порівняно з контролем.

3. Нормальні значення окситоцину лише у половині випадків співпадають із фізіологічними коливаннями гонадотропінів, ПРЛ, Е₃. Зниження вмісту От супроводжується більш вираженими зсувами рівня ФСГ — у 1,8 разу зменшується відсоток хворих із нормальним вмістом цього гормону і у 2,3 разу збільшується з підвищенням.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Regulation of oxytocin receptor responsiveness by G protein-coupled receptor kinase 6 in human myometrial smooth muscle* [Text] / J.M. Willets [et al.] // *Mol. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 23. — P. 1272–1280.
2. *Oxytocin is an anabolic bone hormone* [Text] / R. Tamma [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2009. — Vol. 28. — P. 7149–7154.
3. *Functional oxytocin receptors in human endometrial cell line* [Text] / M.G. Zlatnik [et al.] // *Am. J. of Obstetrics and Gynecology.* — 2000. — Vol. 182. — P. 850–855.
4. *Oxytocin receptor regulation and action in a human granulosa-luteal cell line* [Text] / J.A. Copland [et al.] //

Biology of Reproduction. — 2002. — Vol. 66. — P. 1230–1236.

5. *Репродуктивная эндокринология* [Текст] / под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффа; пер. с англ. Т.1. — М.: Медицина, 1998. — 702 с.
6. *Баби́чев Н.В.* Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы [Текст] / В.Н. Баби́чев // *Пробл. эндокринол.* — 1998. — № 1. — С. 3–12.
7. *Сидорова И.С.* Овариальный цикл и его регуляция [Текст] / А.С. Сидорова, Н.В. Логвиненко // *Пробл. эндокринол.* — 1987. — Т. XXXII, № 3. — С. 86–90.
8. *Yen S.* Prolactin in human reproduction. *Reproductive Endocrinology [Text]* / S. Yen, R. Jaffe // *Physiology. Pathophysiology. Clinical Management* — 4-th Edition. — 1999. — P. 257–283.
9. *A randomized comparative study of prophylactic oxytocin versus ergometrine in the third stage of labor* [Text] / E. Orji [et al.] // *Int J. Gynecol. Obstet.* — 2008. — № 101 (2). — P. 129.
10. *Oxytocin, sexually dimorphic features of the social brain and autism* [Text] / H. Yamasue [et al.] // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2009. — Vol. 63. — P. 129–140.
11. *Oxytocin and social perception: Oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness* [Text] / A. Theodoridou [et al.] // *Hormones and Behavior.* — 2009. — Vol. 56. — P. 128–132.
12. *Татарчук Т.Ф.* Стресс и репродуктивная функция женщины [Текст] / Т.Ф. Татарчук // *Международ. эндокрин. журн.* — 2006. — № 3(5). — С. 2–9.
13. *492. Sex differences sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis* [Text] / W.T. Galluci [et al.] // *Health Psychol.* — 1993. — Vol. 12. — P. 420–428.
14. *Developmental abnormalities of the posterior pituitary gland* [Text] / N. di Lorgi [et al.] // *Endocr. Dev.* — 2009. — Vol. 14. — P. 83–94.
15. *Pacak K.* Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders [Text] / K. Pacak, M. Palkovits // *Endocrine Reviews.* — 2001. — Vol. 22(4). — P. 502–548.
16. *Физиология обмена веществ и эндокринной системы* [Текст] / под ред. д-ра мед. наук Я.И. Ажипы. — М.: Мир, 1989. — 653 с.

РЕЗЮМЕ

Роль окситоцина в формировании пубертатных маточных кровотечений

В.А. Дынник

С целью выяснения взаимоотношений уровня окситоцина и содержания простагландинов, гонадотропинов, пролактина, эстрогенов при ПМК были обследованы 174 девочки 11–17 лет с ПМК. Доказана роль оксито-

цина в патогенезі ПМК. Показано, що при ПМК середні значення рівня окситоцину на 33–56% менше норми, що, безумовно, впливає на погіршення контрактильної активності матки. У абсолютного більшіства дівчаток навіть при нормальних рівнях окситоцину спостерігаються порушення продукції простагландинів, гонадотропінів, естрогенів, т.е. виявлені значительні порушення гормональних взаємодій, що доводить роль окситоцину в виникненні центральних порушень при ПМК.

Ключевые слова: окситоцин, гонадотропіни, естрогени, пубертатні маточні кровотечі.

SUMMARY

Role of oxytocine in pubertal uterine bleeding (PUB) formation

V. Dynnik

174 girls with PUB aged 11–17 were examined to determine their oxytocine (O) level, the interrelations between O level and PG, gonadotropins, prolactin and estrogens. There was confirmed the participation of O in PUB pathogenesis. It was determined that at PUB the average findings of O (depending on the clinical group) were 33–56 % lower than the standard ones, which no doubt negatively affected the uterus contractile activity. It was revealed that in all the girls, even at normal O findings, certain disorders in PG, gonadotropins and estrogens production took place. Thus, there were revealed significant disorders in interrelations between O, PG, gonadotropins, PRL and steroid hormone production that confirmed the significant O role in the development of central disturbances at PUB.

Key words: oxytocine, gonadotropins, estrogens, pubertal uterine bleeding.

Дата надходження до редакції 15.07.2010 р.