

**ОСОБЕННОСТИ СДВИГОВ УРОВНЕЙ БИОГЕННЫХ
МОНОАМИНОВ У ЖЕНЩИН
С БОЛЕЗНЬЮ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ**

Р.П. Мириманова, Ю.М. Демин, Е.А. Торосян

*/Институт хирургии им. А.Л. Микаеляна МЗ РА/
375052, Ереван, ул. Асратяна, 9*

Ключевые слова: поликистоз яичников, гиперпролактинемия, моноамины

Достижения в области эндокринной репродуктологии позволили обнаружить высокий удельный вес гинекологических эндокринопатий. Поликистоз яичников является одной из наиболее распространенных форм нарушения репродуктивной функции у женщин молодого возраста (1.5–11%), которая в 94 % сопровождается бесплодием [1,3,5].

В патогенезе данной нозологии значительная роль отводится сдвигам в уровне пролактина [2,10]. Однако вопрос о роли гиперпролактинемии в развитии сдвигов гормонального профиля у больных с болезнью поликистозных яичников (БПКЯ) до настоящего времени окончательно не решен.

Целью настоящего исследования явилось изучение сдвигов в содержании биогенных моноаминов в суточной моче и периферической крови у женщин с БПКЯ и функциональной гиперпролактинемией.

Материал и методы

Обследовано 67 женщин детородного возраста (17–28 лет), из них 49 с БПКЯ и пролактинемией и 18 практически здоровых женщин (контрольная группа).

На основании клинического диагноза и данных клиничко-лабораторных показателей были выделены 3 группы: I группа – 17 женщин с БПКЯ на фоне гиперпролактинемии; II группа – 18 женщин с БПКЯ без пролактинемии; III группа – 14 женщин с функциональной гиперпролактинемией без морфологических изменений ткани яичников.

Критерием для установления диагноза гиперпролактинемии служило повышение фонового уровня пролактина выше 500 мМЕ/л при отсутствии рентгенологических или компьютерно-томографических подтвер-

ждений органических изменений гипофиза. При необходимости характер гиперпролактинемии устанавливался по данным функциональных нагрузочных проб с метоклопрамидом и тиромберинном.

Параллельно с общеклиническими и специальными методами исследования в суточной моче и плазме крови определяли содержание катехоламинов (КА) по методу Э.Ш.Матлиной [7] с использованием флуоресцентных спектрофотометров MPF-2A фирмы "Hitachi" (Япония) и Mark-1 фирмы "Farrand Optic. Corp." (США).

Гормональные исследования белковых и стероидных гормонов в крови проводили радиоиммунными методами с высокоспециализированной сывороткой (тест-наборы «Sandos» и «Hoechst»).

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием t-критерия по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали сложность взаимоотношений как между трофотропной (гистамин, серотонин) и эрготропными системами (катехоламины) нейрогуморальной регуляции, так и в самих системах и в первую очередь в симпатoadренальной системе (САС).

Результаты исследования экскреции катехоламинов с мочой (табл. 1) у больных I группы (БПКЯ с сопутствующей гиперпролактинемией) свидетельствовали об активации САС, которая происходила в основном за счет повышения функции гормонального звена САС: экскреция адреналина (А) с мочой по сравнению с нормой была повышена на 82,6% ($P < 0,01$), а норадреналина (НА) понижена на 33,0% ($P < 0,02$). В результате разнонаправленности векторов в сдвигах содержания А и НА в суточной моче их соотношение с $0,18 \pm 0,01$ (норма) было повышено в среднем до $0,49 \pm 0,05$, что на 172,2 % было выше нормы. Экскреция дофамина (ДА) по сравнению с нормой была снижена на 29 % ($P < 0,05$) и ДОФА — на 30,5 % ($P < 0,05$). Необходимо отметить, что эти сдвиги в содержании КА и их предшественников происходили без изменения скоростей основных синтетических процессов в обмене КА. Так, интенсивность синтеза ДА из ДОФА, НА из ДА, всех КА из ДА и ДОФА не отличалась от показателей здоровых женщин. Снижение уровня ДА не было связано с угнетением его синтеза (из ДОФА) или усилением образования НА из ДА. Индексы синтеза ДОФА/ДА, ДА/НА, а также ДОФА/А+НА+ДА практически не отличались от нормы. Только в последнем звене цепи обмена КА у больных I группы отмечалось повышение интенсивности синтеза А из НА, накопление которого приводило к повышению соотношения А/НА.

У больных с БПКЯ без гиперпролактинемии (II группа) активация САС происходила за счет гормонального звена без изменения активности медиаторного звена. Суммарное содержание А+НА было выше нор-

мы на 15,3 % ($P < 0,10$), а А+НА+ДА — в пределах нормы, тогда как у больных I группы эти величины были ниже нормы соответственно на 15,5 % ($P > 0,5$) и на 27,9 % ($P < 0,05$).

Экскреция А с мочой у больных этой группы была выше нормы в среднем на 131,1 % ($P < 0,001$), что превышало уровень экскреции у больных I группы на 26,5 % ($P < 0,05$). Содержание же НА в суточной моче составило $129,7 \pm 13,5$ нмоль/сутки, что практически не отличалось от нормы ($131,1 \pm 14,2$, $P > 0,5$).

Соотношение А/НА, как и у больных I группы, было значительно повышено — на 138,9% ($P < 0,001$). У женщин II группы основным отличием от больных I группы являлась нормальная экскреция ДА. Интенсивность синтеза и включения ДА в дальнейшие обменные процессы не отличались от нормы.

Несмотря на менее выраженное снижение концентрации ДОФА в суточной моче у больных этой группы по сравнению с больными I группы, вовлечение предшественника КА в синтетические реакции было более интенсивным, о чем свидетельствовало снижение индексов ДОФА/ДА — на 18,0% ($P > 0,10$), ДОФА/НА — на 30,9 % ($P < 0,05$).

У больных с функциональной гиперпролактинемией (III группа) экскреция А, НА и ДОФА с мочой находилась в пределах нормы, соотношение адренергических и норадренергических реакций не претерпевало изменений. Уровень же ДА в суточной моче был снижен по сравнению с нормой в среднем на 36,0 % ($P < 0,001$), что, по-видимому, связано как с угнетением его синтеза из ДОФА, так и активным включением ДА в синтез НА и А. Свидетельством этого являлось повышение индекса ДОФА/ДА на 75,0 % ($P < 0,001$) и снижение ДА/КА в среднем на 44,0 % ($P < 0,002$).

У больных этой группы отмечалось снижение скорости вовлечения ДОФА в синтез КА; по сравнению с нормой был повышен индекс ДОФА/ДА (на 75,0%).

Известно, что уровень КА в суточной моче в подавляющем большинстве случаев является зеркальным отражением его концентрации в крови [4, 7]. И поэтому заключение о функциональном состоянии САС, сдвигах адрен-, норадрен- и дофаминергических реакций по величине экскреции КА с мочой можно считать в высокой степени достоверным. Учитывая тот факт, что обычными общепринятыми методами в крови определяются лишь свободные КА (70–80% которых находятся в связанном состоянии с плазменными белками крови), истинная картина симпато-адреналовых реакций часто бывает затруднена [6]. Это связано с тем, что возможность высвобождения связанных с белками КА и скорость их включения в нейрогуморальные реакции зависит от многих факторов.

Экскреция катехоламинов и их предшественников с мочой у больных БПКА на фоне гиперпролактинемии (I гр.) и без нее (II гр.), а также у больных с функциональной гиперпролактинемией (III гр.) *нмоль/сутки, I_{99%}*

Катехоламины	Норма (n = 18)	Клинические группы		
		I (n=17)	II (n = 18)	III (n = 14)
А	24,6 ± 3,1 15,4 ÷ 33,7	44,9 ± 5,0 30,2 ÷ 59,7 P<0,01	56,8 ± 6,2 39,2 ÷ 74,5 P<0,001	29,4 ± 3,1 20,0 ÷ 38,9 P = 0,50
НА	137,1 ± 14,2 95,8 ÷ 179,6	91,8 ± 8,4 67,1 ÷ 116,5 P<0,02	129,7 ± 13,5 97,3 ÷ 167,9 P>0,50	156,2 ± 18,9 103,6 ÷ 207,8 P>0,10
ДА	1765,3 ± 188,2 1219,1 ÷ 2311,9	1253,4 ± 131,4 869,6 ÷ 1637,5 P<0,05	1697,7 ± 185,4 1173,0 ÷ 2222,4 P>0,50	1129,8 ± 106,5 809,0 ÷ 1450,4 P<0,001
ДОФА	288,5 ± 31,0 198,3 ÷ 378,6	200,4 ± 23,4 132,0 ÷ 268,3 P <0,05	229,3 ± 24,7 159,3 ÷ 299,5 P>0,10	321,6 ± 30,2 230,1 ÷ 413,3 P>0,10
А/НА	0,18 ± 0,01 0,14 ÷ 0,23	0,49 ± 0,05 0,33 ÷ 0,65 P<0,001	0,43 ± 0,04 0,31 ÷ 0,56 P<0,001	0,19 ± 0,02 0,12 ÷ 0,27 P >0,50
ДА/НА	12,88 ± 1,31 9,01 ÷ 16,78	13,65 ± 1,42 9,46 ÷ 17,88 P>0,50	13,09 ± 1,28 9,34 ÷ 16,78 P>0,50	7,23 ± 0,76 4,93 ÷ 9,55 P<0,002
ДОФА/ДА	0,16 ± 0,02 0,09 ÷ 0,24	0,16 ± 0,02 0,09 ÷ 0,24 P>0,50	0,13 ± 0,01 0,09 ÷ 0,18 P>0,10	0,28 ± 0,03 0,16 ÷ 0,39 P<0,001
ДА/КА	10,92 ± 1,21 9,01 ÷ 16,70	9,17 ± 0,86 6,32 ÷ 12,08 P>0,50	9,10 ± 0,88 6,71 ÷ 11,62 P>0,50	6,09 ± 0,58 4,18 ÷ 8,20 P<0,01
ДОФА/А + + НА + ДА	0,15 ± 0,01 0,11 ÷ 0,18	0,14 ± 0,01 0,10 ÷ 0,19 P>0,10	0,12 ± 0,01 0,09 ÷ 0,16 P<0,05	0,24 ± 0,02 0,18 ÷ 0,31 P<0,002

Этот феномен представляет крайне интересную, но мало изученную на сегодняшний день проблему. И тем не менее содержание свободных КА в периферической крови в период исследования считается высокоинформативным критерием оценки функционального состояния САС. Одновременное же изучение содержания КА в крови и суточной моче позволяет более полно оценить функциональное состояние указанной системы.

Как видно из табл. 2, характер и степень выраженности сдвигов в содержании КА в крови у обследованных больных не отличались от таковых в суточной моче.

Содержание катехоламинов и их предшественников в периферической крови у больных БПКА на фоне гиперпролактинемии (I гр.) и без нее (II гр.), а также у женщин с функциональной гиперпролактинемией (III гр.) (нмоль/плазмы крови), I_{99%}

Катехоламины	Норма (n=18)	Клинические группы		
		I (n=15)	II (n=16)	III (n=14)
КА	7,08±1,08	7,10±0,94	9,67±1,21	8,18±0,93
	3,88÷10,28	4,43÷9,80 P<0,01	5,97÷12,96 P<0,05	5,17÷11,1 P<0,50
А	1,71±0,17	3,04±0,36	3,62±0,43	2,18±0,25
	1,19÷2,25	1,95÷4,13 P<0,01	2,34÷4,91 P<0,001	1,40÷2,99 P>0,10
НА	5,36±0,93	4,05±0,65	6,06±0,88	5,98±0,73
	2,64÷8,1	2,05÷6,03 P>0,10	3,43÷8,71 P>0,50	3,70÷8,63 P>0,50
ДОФА	4,39±0,79	2,13±0,26	3,03±0,35	6,87±0,84
	2,05÷6,72	1,34÷2,13 P=0,02	1,95÷4,04 P>0,10	4,24÷9,51 P<0,05
А/НА	0,35±0,04	0,75±0,06	0,60±0,05	0,36±0,04
	0,22÷0,49	0,54÷0,98 P<0,001	0,44÷0,78 P<0,002	0,22÷0,49 P=0,05
ДОФА/А	2,57±0,28	0,70±0,06	0,83±0,07	3,15±0,28
	1,74÷3,42	0,51÷0,93 P<0,001	0,61÷1,06 P<0,001	2,28÷4,05 P>0,10
ДОФА/НА	0,81±0,07	0,52±0,04	0,50±0,04	1,15±0,17
	0,59÷1,08	0,39÷0,66 P=0,01	0,37÷0,65 P<0,01	0,61÷1,67 P<0,05
ДОФА/КА	0,62±0,05	0,30±0,02	0,31±0,02	0,83±0,06
	0,46÷0,79	0,23÷0,36 P<0,001	0,24÷0,39 P<0,001	0,63÷10,3 P<0,05

У больных I группы (БПКА с гиперпролактинемией) содержание А в плазме крови по сравнению с нормой в среднем было повышено на 77,8% (P<0,01), при снижении концентрации НА на 24,4% (P>0,10). Соотношение А/НА повышено на 152,5% (P<0,001). Активация САС проходила при снижении резервных возможностей системы, о чем свидетельствовали низкий уровень как ДОФА на 51,5% (P<0,02), так и индексов: ДОФА/А (72,8%, P<0,01), ДОФА/НА (35,8%, P<0,05) и ДОФА/КА (51,6%).

У больных с БПКА без изменения содержания пролактина в крови обнаружено повышение А в крови (как и в моче) на 111,7% (P<0,001), при неизменном уровне КА. Соотношение А/НА в крови у этих больных было выше нормативов на 71,4% (в 2 раза ниже, чем у больных I группы). Резервные возможности САС также были снижены (31,6%, P<0,05),

но в меньшей степени (на 40%), чем у больных I клинической группы (51,5 %).

В отличие от больных БПКЯ у женщин с функциональной гиперпролактинемией содержание А и НА в крови (как и в моче) не претерпело статистически достоверных изменений. Соотношение А/НА было также в пределах нормы. Заслуживает внимания тот факт, что снижение дофаминергических реакций у этих больных протекало при повышении уровня ДОФА в крови на 56,5%, ($P < 0,01$), а также величин индексов ДОФА/А и ДОФА/КА. Это свидетельствует о том, что снижение дофаминергических реакций у больных этой группы может быть связано не только с угнетением высвобождения ДА, но и с блокированием его синтеза из ДОФА.

Результаты изучения трофотропной системы у больных с БПКЯ (табл. 3) показали, что у больных I группы отмечалось повышение уровня серотонина в крови на 50,0% ($P < 0,05$), тогда как у больных II группы — снижение содержания серотонина на 42,9% ($P < 0,05$).

Таблица 3

Содержание серотонина и гистамина в периферической крови больных БПКЯ на фоне гиперпролактинемии (I гр.) и без нее (II гр.), а также у женщин с функциональной гиперпролактинемией (III гр.) $\mu\text{моль/л}$ цельной крови, $I_{99\%}$

Показатели	Норма (n=16)	Клинические группы		
		I (n=14)	II (n=15)	III (n=14)
Серотонин	795,2±86,5	1192,8±134,7	454,4±50,6	540,8±43,1
	561,8÷1027,9	1613,8÷711,5 $P < 0,001$	307,7÷601,3 $P < 0,01$	412,3÷668,0 $P < 0,05$
Гистамин	71,76±8,46	95,68±10,02	47,84±5,42	58,87±4,63
	46,79÷96,78	64,56÷126,84 $P < 0,05$	32,08÷63,59 $P < 0,01$	35,18÷82,03 $P < 0,05$
ЭрТС/ТрТС	8,15±0,63	5,50±0,48	19,24±1,76	13,63±1,12
	6,39÷10,05	4,58÷6,11 $P < 0,05$	14,45÷24,23 $P < 0,001$	9,68÷17,40 $P < 0,05$

У больных III группы было отмечено снижение концентрации серотонина по сравнению с нормой в среднем на 32,0% ($P < 0,05$).

Характер изменения уровня гистамина в крови у обследованных больных был тождественным: у больных II и III клинических групп содержание гистамина было ниже нормы соответственно на 33,0% ($P < 0,05$) и 18,0% ($P > 0,05$), а у женщин I группы его уровень превышал нормы в среднем на 33,3% ($P < 0,05$).

Необходимо отметить, что содержание медиаторов трофотропной системы крови у больных с БПКЯ на фоне гиперпролактинемии было более выраженным: серотонина в 2,6 раза ($P < 0,001$), гистамина в 2,0 раза ($P < 0,01$), чем без гиперпролактинемии.

Изучение уровней трофо- и эрготропных реакций позволяет более объективно характеризовать нейрогормональный статус [4]. Объединение в целостную систему оценок результатов изучения трофотропных и эрготропных реакций, на наш взгляд, облегчает интерпретацию сложнейших взаимоотношений А, НА, ДА, гистамина и серотонина. Как видно из табл. 3, у больных с БПКЯ в обеих клинических группах (I и II) отмечалось повышение эрготропных реакций, а у трофотропных — только у больных с гиперпролактинемией (III гр.). Соотношение ЭрТС и ТрТС у больных I клинической группы было снижено на 32,4% ($P < 0,05$), II — повышено на 137,5% ($P < 0,01$), а у больных III группы превышало норму на 67,4% ($P < 0,05$) при неизменном содержании КА в крови и моче.

На сегодняшний день считается неоспоримым ингибирующее действие ДА на биосинтез и секрецию ПРЛ. В наших исследованиях также выявилась эта отрицательная корреляционная зависимость. Уровень ДА в суточной моче был снижен только у больных с гиперпролактинемией (I и III клинические группы). И степень гиперпролактинемии зависела от выраженности снижения уровня дофаминергических реакций.

У больных с повышенным содержанием ЛГ наблюдалось повышение адренергических реакций, а с пониженной концентрацией (или в норме) в крови ФСГ — норадренергических.

Заслуживает особого внимания наличие параллелизма между сдвигами соотношений ЛГ/ФСГ и А/НА. Так в I и II клинических группах повышение соотношений ЛГ/ФСГ было более выраженным, чем А/НА (в 1,23 и 2,13 раза соответственно). У больных же III группы эти соотношения не отличались от нормы.

При изучении взаимоотношений моноаминов и стероидных гормонов у больных с БПКЯ была выявлена прямая корреляционная связь между содержанием E_2 и уровнем адренергических и трофотропных реакций.

Повышение концентрации Т было констатировано на фоне повышения соотношения эрготропных и трофотропных реакций. Причем наибольший уровень Т совпадал с наиболее выраженным увеличением соотношения ЭрТС/ТрТС (II гр.).

Анализ полученных результатов подтвердил общее положение о том, что полифакторность развития БПКЯ у женщин проявляется и в нарушении сложнейших взаимоотношений всех звеньев нейрогуморально-гормональной системы, в частности моноаминергической.

Анализ результатов исследований спектра биогенных моноаминов в крови и моче у больных БПКЯ с пролактинемией и без нее и только с функциональной пролактинемией позволил выявить сложные взаимоотношения между адрен-, норадрен-, дофаминергическими реакциями САС (эрготропная система), содержанием гистамина и серотонина в крови (трофотропная система регуляции) и выраженностью сдвигов в уровне половых гормонов при указанных патологиях репродуктивной системы у женщин.

Поступила 15.05.99

**ԲԻՈԳԵՆ ՄՈՆՈԱՄԻՆՆԵՐԻ ԲԱՂԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՇԵՂՈՒՄՆԵՐԻ
ԱՌԱՆՉՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՉՎԱՐԱՆՆԵՐԻ ՊՈԼԻԿԻՍՏՈԶՈՎ ԵՎ
ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՀԻՊԵՐՊՐՈԼԱԿՏԻՆԵՄԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆԴ ԿԱՆԱՆՅ ՄՈՏ**

Բ.Պ.Միրիմանովա, Յու.Մ.Դյոմին, Ե.Ա.Թորոսյան

Ստացված տվյալների վերլուծությունը հաստատեց ընդհանուր կարծիքն այն մասին, որ կանանց մոտ ձվարանների պոլիկիստոզի (ՉՊ) զարգացման բազմաֆակտորայնությունը արտահայտվում է նաև ցեյրոհորմոնալ համակարգի բարդ օղակների համահարաբերակցության խանգարումով:

Չվարանների պոլիկիստոզով և պրոլակտինեմիայով կամ առանց նրա, ինչպես նաև միայն ֆունկցիոնալ պրոլակտինեմիայով հիվանդ կանանց արյան և մեզի բիոգեն ամինների սպեկտրի հետազոտությունը հնարավոր դարձրեց հայտնաբերել բարդ փոխհարաբերություններ, որ առկա են ադրենո-, նորադրենո-դոֆամիներգիկ ՄՄՍ ռեակցիաների, արյան մեջ հիստամինի և սերոտոնինի քանակի (սեզույա-ցիայի տրոֆոտրոպ համակարգ) և սեռական հորմոնների մակարդակի շեղումների արտահայտվածության միջև կանանց մոտ նշված ախտաբանությունների ժամանակ:

**PECULIARITIES OF SHIFTS OF BIOGEN AMINES IN WOMEN WITH POLYCYSTIC
OVARY DISEASE AND FUNCTIONAL HYPERPROLACTINEMIA**

R.P.Mirimanova, Yu M.Dyomin, Ye A.Torosyan

The analysis of data obtained by investigation of the range of biogen amines contents in blood and urine of patients with polycystic ovary disease with prolactinemia and without it, as well as with functional prolactinemia only, allowed to reveal complex interrelations between adreno-, noradrenodopaminergic reactions of SAS (ergotropic system), the content of histamin and serotonin in the blood (trophotropic system of regulation) and expressiveness of the shifts in the level of sexual hormones in the above mentioned pathologies of reproductive system in women.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алиева Э.А.* Синдром поликистозных яичников. Дисс. докт.мед.наук. М., 1991.
2. *Атаниязова О.В., Сметник В.П.* Акуш. и гинекол. 1990, N 9, с.9.
3. *Гаспаров А.С.* Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с поликистозными яичниками. Автореф. дисс. докт.мед.наук. М., 1997.
4. *Демин Ю.М., Азатян В.Г., Григорян Р.А.* В сб.: Современные аспекты реконструктивной хирургии. Ереван, 1994.
5. *Кирюшенков А.П., Совичи М.Г.* Акуш. и гинекол. 1994, 1, с.11.
6. *Матлина Э.Ш.* В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. М., 1983.
7. *Матлина Э.Ш., Киселева З.М., Софиева И.Э.* В кн.: Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследований (под ред. В.В.Меньшикова), М., 1973. с.135.
8. *Corenblum B.* In: Hirsutism and virilism: Pathogenesis, diagnosis and management. Boston, 1983, p. 235.
9. *Nancy A.F., Maxson W.S. Schomberg D.W.* Obstet. Gynecol., 1996, 68, 5, p.638.
10. *Luciano A.A., Chapter F.K., Sherman B.M.* Fertil. Steril., 1984, 41, 5, p.719.
11. *Snedekor G.W.* Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии (пер. с англ.) М., 1961.