

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006
УДК 618.63-07:616.154:577.175.859]-078.33

А. Г. МАРКОВ, Е. Н. ПАРИЙСКАЯ, М. А. КУЧЕРЕНКО
СОДЕРЖАНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНА $F_{2\alpha}$ И ПРОЛАКТИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И МОЛОКЕ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ЛАКТОГЕНЕЗА

Санкт-Петербургский государственный университет, НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Цель исследования: определить концентрацию простагландина $F_{2\alpha}$ и пролактина в плазме крови и молоке у женщин с различными уровнями лактации в период лактогенеза.

Учреждение: Санкт-Петербургский государственный университет, НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

Методология: рандомизированное проспективное исследование.

Материал исследования: 36 рожениц обследованы в течение 10 дней послеродового периода, из них 16 женщин с нормолактацией и 20 рожениц с гипогалактией.

Методы исследования: клиническое наблюдение, определение концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ в плазме крови и молоке и пролактина в плазме крови с помощью наборов для иммуноферментного анализа ("R&D Systems", Великобритания и "АлкорБИО", Россия).

Результаты исследования: концентрация простагландина $F_{2\alpha}$ в молоке и плазме крови у женщин изменяется в зависимости от сроков и уровня лактации. Уровень простагландина $F_{2\alpha}$ в молоке в период лактогенеза повышается с 918 ± 190 до 2054 ± 240 пг/мл. При гипогалактии концентрация простагландина $F_{2\alpha}$ в плазме крови у женщин в 2 раза выше по сравнению с нормальной лактацией. Увеличение содержания простагландина $F_{2\alpha}$ в плазме крови сопровождается снижением концентрации пролактина и развитием гипогалактии.

Заключение: повышенный уровень простагландина $F_{2\alpha}$ в плазме крови в период лактогенеза, возможно, является причиной снижения концентрации пролактина в плазме крови и служит причиной развития гипогалактии.

Objective: to determine the concentrations of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and prolactin in the plasma and milk of females with different periods of lactation during lactogenesis.

Setting: Saint Petersburg State University, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences.

Design: a randomized prospective study.

Subjects: 36 puerperas, including 16 females with normal lactation and 20 with hypogalactia, were examined within 10 postpartum days.

Methods: clinical observation, determination of the concentration of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in plasma and breast milk and that of prolactin in plasma, by using the enzyme immunoassay kits ("R&D Systems", UK, and "AlkorBIO", Russia).

Results: in females, the milk and plasma concentrations of prostaglandin $F_{2\alpha}$ vary with the time and level of lactation. During lactogenesis, the milk level of prostaglandin $F_{2\alpha}$ increases from 918 ± 190 to 2054 ± 240 pg/ml. In females with hypogalactia, the plasma concentration of prostaglandin $F_{2\alpha}$ is 2 times higher than that in those with normal lactation. The increase in the plasma content of prostaglandin $F_{2\alpha}$ is accompanied by the decrease in the concentration of prolactin and by the development of hypogalactia.

Conclusion: The elevated plasma level of prostaglandin $F_{2\alpha}$ during lactogenesis is likely to cause a reduction in the plasma concentration and hypogalactia.

В настоящее время доказано, что простагландины участвуют в регуляции функций репродуктивной системы. Они не только играют важную роль в процессах оплодотворения, имплантации и прогрессирования беременности, но и определяют начало и характер сократительной деятельности матки в процессе родового акта. Вследствие этого простагландины нашли широкое применение в акушерско-гинекологической практике для подготовки и индукции родов, в коррекции нарушений родовой деятельности, в профилактике и лечении акушерских кровотечений [1, 2, 3]. Вместе с тем, отмечены случаи, когда применение простагландинов во время родов и в послеродовом периоде приводило к тому, что у женщин в первые часы и сутки после родов отсутствовала лактация или она появлялась в более поздние сроки и являлась недостаточной [1, 3]. Однако причины снижения лактации после применения простагландинов остаются неизвестными. Интенсивность процессов секреторного образования в молочной железе обеспечивается гормоном аденогипофиза пролактином [12, 16]. Цель настоящего исследования состояла в определении в период лактогенеза концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ и пролактина в плазме крови и молоке у женщин с различным уровнем лактации.

Материал и методы исследования

В течение 10 дней послеродового периода были обследованы 36 рожениц в возрасте от 17 до 44 лет. Одну группу составили 16 женщин с достаточным уровнем лактации (контрольная группа), другую группу — 20 рожениц с гипогалактией. Женщины перенесли во время беременности одно из наиболее часто встречающихся осложнений — гестоз. Количество образуемого секрета (молоко) в течение суток определяли как сумму высосанного ребенком и сцеженного молока. Количество высосанного молока определяли контрольным взвешиванием новорожденных до и после каждого кормления. Считали, что гипогалактия наблюдается в том случае, если количество образуемого молока на 25% и более меньше необходимого для ребенка. Для подсчета этой величины использовали формулу Финкельштейна: $X = (70 \text{ или } 80) \cdot n$, где X — суточное количество молока, необходимое новорожденному, n — день жизни ребенка. При массе тела ребенка до 3200 г используется коэффициент 70, при массе тела более 3200 г — коэффициент 80.

Для определения концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ в плазме крови и молоке использовали наборы для иммуноферментного анализа ("R&D Systems",

Таблица 1

Концентрация простагландина F_{2α} в молоке родильниц с нормолактацией и гипогалактией

Группа	Содержание простагландина F _{2α} , пг/мл		
	3—4-е сутки	5—6-е сутки	7—8-е сутки
Нормолактация (n = 16)	919 ± 122	1261 ± 198	1922 ± 306*
Гипогалактия (n = 20)	916 ± 258	1739 ± 348	2186 ± 173*

Примечание. * — p < 0,01 относительно 3—4-х суток лактации.

Великобритания), пролактина в плазме крови — ("АлкорБИО", Россия). Измерение оптической плотности и расчет концентрации простагландинов осуществляли на автоматическом ридере Elx800 ("БИО-ТЕК Instruments", США), пролактина — на автоматическом анализаторе ("Alisei", Италия) по методике соответствующих тест-систем.

Результаты экспериментов были подвергнуты статистической обработке по программе "ANOVA". Уровень достоверности p < 0,05 был принят как статистически значимый. Данные представлены в виде средней арифметической ± стандартная ошибка (M ± m).

Результаты исследования

У родильниц с нормолактацией и гипогалактией с каждым следующим днем лактации происходило повышение концентрации простагландина F_{2α} в молоке. Достоверное различие отмечалось между 3—4-и и 7—8-и сутками лактации (табл. 1). Статистически достоверной разницы между группами с 3 по 8-й день лактации по данному показателю не выявлено (p > 0,05).

Содержание простагландина F_{2α} в плазме крови родильниц с нормолактацией и гипогалактией не изменялось на протяжении всего периода лактогенеза. Однако стоит отметить, что у родильниц с гипогалактией концентрация простагландина F_{2α} в плазме крови была почти в 2 раза выше, чем в группе с нормолактацией (p < 0,05) (табл. 2).

Поскольку известно, что одной из причин, вызывающей гипогалактию, является гестоз [4], была проанализирована зависимость между уровнем простагландина F_{2α} в плазме крови и степенью тяжести этого осложнения. Полученные данные свидетельствуют о том, что при утяжелении степени гестоза у родильниц определяется более высокая концентрация простагландина F_{2α} в плазме крови (табл. 3) и более выражена степень гипогалактии.

Таблица 2

Концентрация простагландина F_{2α} в плазме крови родильниц с нормолактацией и гипогалактией

Группа	Содержание простагландина F _{2α} , пг/мл	
	3—4-е сутки	7—8-е сутки
Нормолактация (n = 16)	439 ± 46	387 ± 77
Гипогалактия (n = 20)	816 ± 58*	739 ± 48*

Примечание. * — p < 0,05 относительно показателей женщин с нормолактацией в тот же период лактации.

Таблица 3

Концентрация простагландина F_{2α} в плазме крови родильниц с гипогалактией в зависимости от степени тяжести гестоза

Группа	Содержание простагландина F _{2α} , пг/мл	
	3—4-е сутки	7—8-е сутки
Гестоз:		
I степень (n = 10)	558 ± 44*	505 ± 37*
II степень (n = 6)	809 ± 48*	732 ± 51*
III степень (n = 4)	1086 ± 63*	983 ± 57*

Примечание. * — p < 0,05 относительно показателей женщин с нормолактацией в тот же период лактации.

Таким образом, динамика изменения простагландина F_{2α} в молоке и плазме крови оказалась различной. Кроме этого, существует определенная взаимосвязь между тяжестью гестоза и уровнем гипогалактии.

В группе женщин с нормальной лактацией регистрируется высокий постоянный уровень пролактина в плазме крови в период лактогенеза. У женщин с гипогалактией концентрация гормона в 3 раза меньше, чем у родильниц с нормолактацией (p < 0,01). Низкая концентрация гормона в этой группе также оставалась без изменений в течение всего периода лактогенеза (табл. 4).

Был проведен корреляционный анализ значений уровня простагландина F_{2α} и пролактина в данных группах. Он показал, что имеется достоверная (p < 0,01) отрицательная корреляционная связь между этими параметрами (r = -0,55). Чем выше концентрация простагландина F_{2α} в плазме крови, тем ниже концентрация пролактина в плазме крови родильниц с гипогалактией.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что простагландин F_{2α} содержится в плазме крови и молоке родильниц; данные о его концентрации согласуются с результатами других авторов [1, 9, 11, 13]. Сопоставление концентрации простагландина F_{2α} в молоке и плазме крови в обеих группах свидетельствует о существовании определенной закономерности. В период лактогенеза концентрация простагландина F_{2α} в плазме крови остается стабильной, в то время как в молоке она возрастает. Эти результаты позволяют предполагать, что основным источником этого вещества в секрете является его синтез клетками альвеол молочной железы. Однако нельзя исключить, что оп-

Таблица 4

Концентрация пролактина в плазме крови родильниц с нормолактацией и гипогалактией

Группа	Содержание пролактина, мМЕ/л	
	3—4-е сутки	7—8-е сутки
Нормолактация (n = 16)	8902 ± 936	6506 ± 274
Гипогалактия (n = 20)	3234 ± 173*	2276 ± 191**

Примечание. * — p < 0,05; ** — p < 0,01 относительно показателей женщин с нормолактацией в тот же период лактации.

ределенный вклад в повышение концентрации $F_{2\alpha}$ в молоке может вносить также простагландин $F_{2\alpha}$ плазмы крови, так как при повышении уровня простагландина $F_{2\alpha}$ в плазме крови у рожениц с гипогалактией отмечалась тенденция его увеличения в молоке.

Возрастание концентрации простагландинов в молоке при увеличении срока лактации, возможно, связано с тем, что определенный уровень простагландинов необходим для нормального развития новорожденных, особенно в ранний постнатальный период жизни. Показано, что у грудных детей простагландины, содержащиеся в материнском молоке, важны для развития мозга новорожденного. Они регулируют желудочную секрецию, способствуют созреванию клеток кишечного эпителия, участвуют в формировании и регуляции защитных реакций ребенка [7, 14, 15].

Обращает на себя внимание тот факт, что уровень простагландина $F_{2\alpha}$ в плазме крови выше у тех рожениц, у которых развивается гипогалактия. Источник повышения его концентрации в системном кровотоке остается неизвестным. Однако весьма интересными представляются полученные результаты о том, что увеличение степени тяжести гестоза сопровождается повышением концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ в плазме крови, а также увеличением выраженности гипогалактии. Можно предположить, что повышенный уровень простагландина $F_{2\alpha}$ в системном кровотоке приводит к развитию гестоза и гипогалактии.

Известно, что скорость эндогенной продукции простагландинов влияет на функциональное состояние органов, а значительное отклонение от нормы количества и скорости образования этих веществ может приводить к развитию патологических состояний [5]. Так, показано, что гиперпродукция простагландинов в мозговом веществе почки является причиной развития ночного энуреза у детей. Избыточный синтез простагландинов в почке снижает эффект вазопрессина на транспорт ионов и воды в канальцах почки, в результате чего у детей увеличивается ночной диурез из-за уменьшения реабсорбции ионов натрия и магния в толстом восходящем отделе петли Генли [6].

Однако нельзя исключить и другую последовательность событий. Гиперпродукция простагландинов в мозговом веществе почки [6] может быть источником повышения простагландинов в системном кровотоке и оказывать влияние на функции других органов, в частности молочную железу.

Поскольку лактационная функция регулируется нервными, гормональными и аутокринными фак-

торами, основными причинами гипогалактии могут быть нейроэндокринные расстройства секреции гормонов, ведущие к нарушению лактогенеза, механизма образования и секреции молока. Уровень синтетической активности клеток секреторного эпителия связан с концентрацией пролактина [12, 16]. В результате проведенных экспериментов было показано, что существует обратная зависимость между концентрацией простагландина $F_{2\alpha}$ и пролактина в плазме крови у рожениц. Это может быть связано с влиянием простагландина $F_{2\alpha}$ на систему регуляции уровня пролактина в организме. Существуют данные о том, что простагландин $F_{2\alpha}$ активизирует дофаминергические нейроны гипоталамуса, в результате повышается концентрация дофамина, который подавляет секрецию пролактина [8, 10].

Поэтому при назначении простагландина $F_{2\alpha}$ беременным для стимуляции родовой деятельности и роженицам при лечении акушерских кровотечений необходимо учитывать, что повышение концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ может снижать уровень пролактина и вызывать гипогалактию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В. В.* Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии. — СПб., 2003.
2. *Абрамченко В. В., Гусева Е. Н., Курчишвили В. И.* Мизопростол в акушерстве и гинекологии. — СПб., 2004.
3. *Айламазян Э. К.* Акушерство. — СПб., 2001.
4. *Кучеренко М. А., Потин В. В., Омелянюк Е. В., Ткаченко Н. Н.* // Материалы XXVI науч. сессии, посвящ. 100-летию кафедры акушерства и гинекологии СПбГМУ. — СПб., 1999. — С. 264—266.
5. *Наточин Ю. В.* // Вестн. РАН. — 2000. — Т. 70, № 1. — С. 21—35.
6. *Шахматова Е. И., Кузнецова А. А., Пруцкова Н. П. и др.* // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1997. — Т. 83, № 10. — С. 68—75.
7. *Abbas A., Murphy K., Sher A.* // Nature. — 1996. — Vol. 383. — P. 787—793.
8. *Chu Y. C., Tsou M. Y., Pan J. T.* // Braun Res. Bull. — 2001. — Vol. 6, N 1. — P. 61—65.
9. *Fridman Z.* // J. Endocrinol. Exp. — 1986. — Vol. 20. — P. 285—291.
10. *Hori T., Kawakami E., Tsutsui T.* // Reprod. Domest Anim. — 2004. — Vol. 39, N 5. — P. 298—302.
11. *Knazek R. A., Watson K. S., Lim M. F.* // Prostaglandins. — 1980. — Vol. 19. — P. 891—897.
12. *Naylor M. J., Lockrefeer J. A., Horseman N. D., Ormandy C. J.* // Endocrine. — 2003. — Vol. 20, N 1—2. — P. 111—114.
13. *Nielsen M. O., Fleet I. R., Jakobsen K., Heap R. B.* // Endocrinology. — 1995. — Vol. 145, N 6. — P. 585—591.
14. *Thorn C. E., Tepperman B. L.* // Am. J. Physiol. — 1988. — Vol. 254, N 2. — P. 142—150.
15. *Wirbel A., Ducroc R., Garzon B. et al.* // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol. 259, N 5. — P. 702—708.
16. *Yakoyama Y., Uedo T., Irahara M., Aono T.* // Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol. — 1994. — Vol. 53. — P. 17—20.

Поступила 08.06.05