

©В. Ф. Нагорна, Т. А. Куліш, Р. Г. Бічевська

Одеський національний медичний університет

ОКСИТОЦИН: ЕФЕКТИ Й РИЗИКИ У ВАГІТНОЇ ЖІНКИ

Мета дослідження – проаналізувати дані літератури щодо властивостей широко вживаного в акушерській і гінекологічній практиці препарату “окситоцин”. Доведено його роль нейромедіатора із суттєвим впливом майже на всі органи та системи, на соціальну, поведінкову, ментальну реакції особистостей. В акушерській практиці його призначають за протоколом, але багато деталей суперечать даним інструкцій до препарату. Практика та дані літератури свідчать про необхідність подальших досліджень щодо мінімальних ефективних доз, шляху введення, впливу окситоцину на матір і плід.

Висновок. Необхідність впровадження питання пошуку оптимальних схем окситоцину, які дозволять мінімізувати ризики гіперстимуляції, забезпечуючи при цьому ефективність терапії.

Ключові слова: окситоцин; вагітність; породілля; пологи; плід; новонароджений.

V. F. Nagorna, T. A. Kulish, R. G. Bichevska

Odesa National Medical University

OXYTOCIN: EFFECTS AND RISKS IN PREGNANT WOMEN

The aim of the study – to analyze the literature data on the properties of oxytocin, a drug widely used in obstetric and gynecological practice. Its role as a neurotransmitter has been demonstrated, exerting a significant influence on almost all organs and systems, as well as on social, behavioral, and mental responses of individuals. In obstetric practice, oxytocin is prescribed according to established protocols; however, many details contradict the information provided in the drug instructions. Both clinical practice and literature data indicate the necessity of further research regarding minimal effective doses, routes of administration, and its effects on the mother and fetus.

Conclusions. The need to introduce the issue of finding optimal oxytocin regimens that will minimize the risks of hyperstimulation while ensuring the effectiveness of therapy.

Key words: oxytocin; pregnancy; puerpera; labor; fetus; newborn.

ВСТУП. Медицина постійно розвивається, і акушерство не є винятком. Сучасні досягнення науки і технологій значно покращили можливості надання акушерської допомоги. Термін «класичне акушерство» відображає знання та практики, які залишаються актуальними й сьогодні. Ігноруючи їх, акушери застосовують агресивні підходи, що не завжди виправдані й недостатньо вивчені. Особливо це стосується використання утеротоніків, зокрема окситоцину (ОТ), який застосовується хаотично та безконтрольно. Незважаючи на його корисність та доведену ефективність, неправильне дозування може призвести до ускладнень як для матері, так і для дитини. Важливо, щоб лікарі з обережністю підходили до визначення дозування й застосування ОТ, дотримуючись насамперед офіційної інструкції до препарату, а не лише протоколу. Ми спробували відповісти на питання, до яких наслідків може призвести безконтрольне використання ОТ і наголошуємо на важливості зваженого та відповідального використання медичних засобів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – проаналізувати дані літератури щодо властивостей широко вживаного в акушерській і гінекологічній практиці препарату “окситоцин”.

Генрі Дейл ще у 1909 р. виявив, що екстракти задньої частки гіпофіза людини здатні скорочувати матку вагітної кішки [1]. Фактору, який містився в екстракті й викликав утеростимулювальний ефект, було дано назву окситоцин (від грец. *ὠκυξ* токоξ – «швидко народження») [2]. ОТ уперше виділили й синтезували в біологічно активній формі в 1953 р. Вінсент дю Віньо та його колеги [2]. Вивчення структури біологічної дії, впливів на різні

органи людини, підпорядкованості, залежності та участі в біохімічних процесах щодо підтримки функції різних систем та органів привело до висновку, що ОТ є гормоном і нейромедіатором, який підтримує збереження біологічного виду [3].

ОТ є пептидом, що складається з 9 амінокислотних залишків із такою послідовністю: цистеїн-тирозин-ізолейцин-глутамін-аспарагін-цистеїн-пролін-лейцин-гліцинамід (CysTyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂) [2–4]. Молекулярні та поведінкові ефекти ОТ пов'язані з активацією окситоцинових рецепторів (OXTR) [5]. ОТ продукується і вивільняється гіпоталамо-нейро-гіпофізарною системою, локалізованою в медіальній частині передньої частки гіпоталамуса і накопичується у нейрогіпофізі в тільцях Герінга, звідки він у міру необхідності надходить в аксодальні синапси, а потім у кров, чинячи значущу периферичну дію на весь організм [5, 6].

Переважними периферичними ефектами ОТ є модулювання скорочення міометрія та больової чутливості під час пологів, секреція молока в період грудного вигодовування, а також репаративна здатність тканин. Реалізація центральних ефектів ОТ у лімбічній системі мозку пов'язана з регуляцією соціальної, моральної та статевої поведінки, у тому числі вибору партнера, а також із розвитком почуттів прив'язаності, прихильності, довіри та позитивних емоцій загалом.

ОТ належить значна роль у процесах *фолікулогенезу*. У результаті дослідження, проведеного А. К. Voss і J. E. Fortune у 1991 р., було показано здатність ізолюваних гранульозних клітин після підйому рівня ЛГ

секретувати ОТ *in vitro* у високій концентрації. Ці спостереження дають змогу припустити, що підйом рівня ЛГ/ФСГ стимулює і секрецію ОТ [7–9]. Він, залучений до регуляції процесів *стероїдогенезу*, також стимулює синтез і секрецію естрадіолу фолікулярними клітинами, пригнічуючи продукцію прогестерону, однак у присутності підвищеної концентрації естрадіолу ОТ, навпаки, чинить стимулювальну дію на синтез прогестерону [10–12].

Ген OXTR критично важливий для регуляції соціальної взаємодії, пізнання, тривоги, депресії та інших психологічних форм поведінки або емоцій, зокрема материнської поведінки, а його інактивація або зниження експресії можуть спричиняти не тільки аномальні поведінкові реакції на соціальні та інші стимули, а й психічні розлади, зокрема підвищувати вразливість до шизофренії, посттравматичного стресового розладу та депресії. Із дефіцитом секреції окситоцину в гіпоталамусі на сьогодні пов'язують розвиток аутизму [13].

Нещодавні дослідження виявили, що ОТ може відігравати важливу роль у *розвитку ендометріозу*. За словами Smith et al. (2021) [14], він стимулює виробництво простагландинів, які є важливими медіаторами запалення та болю при ендометріозі. Простагландини сприяють активації імунних клітин та посиленню запального процесу в уражених тканинах. У дослідженні Jones et al. (2022) [15] було показано, що окситоцин сприяє ангіогенезу через активацію рецепторів VEGF (vascular endothelial growth factor), що може сприяти зростанню ендометріальних імплантів за межами матки. Watson et al. (2023) [15, 16] вказують на те, що активація OXTR у клітинах ендометрія сприяє підвищенню експресії матриксних металопротеїназ (MMP), які відіграють важливу роль у деградації екстрацелюлярного матриксу та сприяють інвазії ендометріальних клітин. Враховуючи вищезазначені механізми, блокада OXTR може стати перспективним напрямком терапії ендометріозу. Використання антагоністів OXTR може знизити запальні процеси та ангіогенез, зменшуючи прогресування захворювання.

ОТ може мати вплив і на *пубертатні маткові кровотечі*. Дослідження [17–19] показують, що він може мати як позитивний, так і негативний вплив на них. З одного боку, він сприяє скороченню матки, що може зменшити крововтрату. З іншого боку, надмірне або нерегулярне вивільнення ОТ може викликати посилені маткові скорочення, що призводить до кровотеч. Належне розуміння взаємодії між ОТ і гормональним фоном підлітків може допомогти у розробці ефективних методів профілактики та лікування пубертатних кровотеч.

Стосовно впливу ОТ та організм вагітної жінки слід зазначити, що, за даними R. Chibbar et al. [20], ОТ синтезується під час вагітності в амніоні, хоріоні, децидуальній оболонці та плаценті. За даними H. Zingg et al. [21], у щурів епітелій матки є важливим джерелом ОТ на рівні його мРНК. Автори також показали, що естрогени діють як сильний індуктор експресії гена ОТ в матці (*in vivo*) і цей ефект зростає в 7 разів у присутності прогестерону. За даними A. Blanks et al. [22], синтез ОТ відбувається в децидуальній тканині, в амніоні та хоріоні у жінок перед пологами, причому в ділянці дна матки вищий, ніж у нижньому її сегменті. Повідомляють [22], що в умовах внутрішньоутробної інфекції, яка, як відомо, є провідною причиною передчасних пологів, децидуальна оболонка

слугує основним джерелом виробництва цитокинів, наприклад IL-1 β , які, своєю чергою, підвищують продукцію простагландинів і окситоцину в децидуальних клітинах і тим самим індукують термінові або передчасні пологи. Ця обставина пояснює низьку ефективність *атозибану* (синтетичний пептид, конкурентний антагоніст людського ОТ на рівні рецепторів) в умовах внутрішньоутробної інфекції.

ОТ також відіграє центральну роль у *процесі лактації*, забезпечуючи ефективне вивільнення молока [23]. Під час годування стимуляція соска активує сенсорні рецептори, що приводить до секреції окситоцину із задньої частини гіпофіза. Цей рефлекс вивільнення молока, відомий як «рефлекс окситоцину», забезпечує адекватний приплив молока для годування [24]. ОТ також впливає на емоційний стан матері, знижуючи рівень стресу й тривоги, що може поліпшити загальний досвід годування і сприяти емоційному зв'язку між матір'ю та дитиною [25].

ОТ впливає на *розвиток мозку плода*. Дослідження на тваринах показали, що ОТ сприяє розвитку соціальної поведінки та емоційних реакцій. Наприклад, в експериментах на гризунах введення його вагітним самкам покращувало соціальні навички потомства [26]. Крім того, ОТ може впливати на формування зв'язків у мозку, що відповідають за регуляцію стресу та поведінкові реакції. *Серцево-судинна система плода* також може бути чутливою до дії ОТ. У деяких дослідженнях введення ОТ вагітним тваринам приводило до змін у кровообігу плода, що могло б вплинути на його розвиток [27, 28].

ОТ має також нейропротекторні властивості, він знижує ступінь пошкодження мозку при гіпоксії у новонароджених тварин. Це свідчить про захисні властивості ОТ для мозку плода під час пологів [29]. Але використання ОТ може бути пов'язано і з певними ускладненнями для плода. Так, він може призводити до надмірних контракцій матки, що, своєю чергою, може викликати *фетальний дистрес* [29]. Тривале використання ОТ може бути пов'язане з високим ризиком небажаних ефектів для плода, включаючи порушення його фізіологічного стану й потенційні проблеми з подальшим розвитком. Це може включати як прямі ефекти, так і інтерпретацію довготривалих результатів. Ці ускладнення підкреслюють важливість ретельного моніторингу та індивідуального підходу до застосування ОТ, щоб мінімізувати ризики для плода.

Загальні негативні ефекти окситоцину. В експериментальних дослідженнях на тваринах виявлено, що він викликає ряд негативних змін, зокрема знижує рівень натрію в плазмі крові, що може призвести до електролітного дисбалансу та порушення функції клітин [30]. Вплив його також включає зменшення рівня калію в крові на 23 %, що може спричинити м'язову слабкість і порушення серцевого ритму, підвищення базального тону матки [30, 31]. ОТ здатен спричиняти підвищення рівня кальцію в крові, що може впливати на функцію нервово-м'язової системи і виводити кальцій із кісток [32]. Він може знижувати осмолярність плазми крові, з подальшим порушенням водного й електролітного балансу [33]. ОТ може впливати на водний баланс в організмі, спричиняючи утримання води та збільшення загального її об'єму в організмі [34]. Про це потрібно пам'ятати, призначаючи його при прееклампсії.

Дослідження показують, що ОТ може спричиняти ряд негативних ефектів на серцево-судинну систему, зокрема створюючи стан ризику виникнення інфаркту міокарда.

Він може викликати підвищення артеріального тиску через свої вазоконстрикторні властивості. Зміни артеріального тиску особливо небезпечні для пацієнтів із гіпертензією або серцево-судинними захворюваннями, оскільки це може збільшувати навантаження на серце і сприяти розвитку серцевих ускладнень [35, 36]. ОТ здатен зменшувати загальний периферичний судинний опір, що змінює кровообіг і може впливати на серцеву функцію. Це збільшує ризик розвитку ішемічних подій, зокрема інфаркту міокарда [37]. Така небезпека зростає при болюсному введенні препарату.

Таким чином, хоча ОТ є важливим в акушерській практиці, його вплив на серцево-судинну систему потребує уважного контролю для запобігання потенційним ускладненням, включаючи інфаркт міокарда.

Втім, ОТ є незамінним інструментом в акушерській практиці, особливо для управління *післяпологовими кровотечами* (ППК), які залишаються однією з провідних причин материнської смертності у світі. Його застосування під час пологів і в післяпологовий період регламентовано протоколами і широко використовуване завдяки ефективності та відносній безпеці. Незважаючи на його широке застосування і загально визнану ефективність, існує ряд станів та клінічних ситуацій, за яких введення ОТ може бути протипоказаним або потребувати особливої обережності. *Протипоказання* до застосування ОТ включають як абсолютні, так і відносні фактори, пов'язані з ризиками для матері й плода. Серед них: гіперчутливість до препарату, наявність рубців на матці, аномалій розташування плаценти, а також загрозливі для життя матері стани, що супроводжуються тяжкими порушеннями гемодинаміки. Крім того, тяжкі захворювання серцево-судинної системи, клінічно вузький таз, передчасні пологи, антенатальна загибель плода, меконій у навколоплодовій рідині. (Попри те, для індукції пологів при переносній вагітності – ОТ широко застосовується.) При прееклампсії не можна вводити при цілому плодовому міхурі, не можна вводити, поки голівка або сидниці не встановились у площину входу в малий таз, не можна вводити впродовж більше 6 год (за інструкцією), після 2 год (за протоколом) оцінити ефективність. Інфузію ОТ не можна проводити впродовж 6 год після застосування вагінальних простагландинів. Розуміння та врахування цих протипоказань є критично важливими для забезпечення безпеки пацієнток під час пологів та операційних втручань. Правильний вибір стратегії застосування ОТ потребує від лікаря ретельної оцінки потенційних ризиків та користі для кожного випадку. Крім утеротонічного ефекту, він має й такі: парасимпатична нейромодуляція; вазодилатація; негативний інотропний ефект (як наслідок зниження артеріального тиску); значне зниження артеріального тиску відбувається через 30 хв після введення, а значне зростання ЧСС через 1–5 хв після введення; пролонгована інфузія ОТ приводить до підвищення рівня тропоніну (маркер ушкодження міокарда) та депресії сегмента ST на ЕКГ [38]. Гемодинамічні зміни, пов'язані з ОТ, зазвичай швидко минають, констатуються у 15–20 % і добре переносяться здоровими жінками [39].

Що рекомендує інструкція до препарату? (наказ МОЗ України від 14.03.2023 р. № 490)

Для індукції або стимуляції пологової діяльності розпочати із введення 0,9 % розчину NaCl без ОТ. Стандартний розчин: 1 мл (5 ОД) ОТ розчинити у 1000 мл (2,5 ОД окситоцину в 500 мл 0,9 % розчину NaCl), перемішати.

1 мл розчину містить 5 тМО ОТ. Для точності користуватись інфузійною помпою, інфузоматом. Швидкість введення не вища за 0,5–4 тМО/хв. Кожні 20–40 хв збільшувати її на 1–2 тМО/хв. Після відкриття 4–6 см швидкість введення зменшити до темпу, подібного до її прискорення. Обов'язковий моніторинг стану роділлі (пульс, АТ, скарги), перейми, фетальний моніторинг. При кесаревому розтині (КР) дозування ОТ набуває особливої ваги. За стандартами, рекомендована доза при плановому КР становить 5 МО. Однак дослідження показують, що така доза може бути надмірною і супроводжуватися небажаними серцево-судинними побічними ефектами [40].

Варто відмітити, що під час КР під регіонарною анестезією підвищення дози окситоцину більше 5 ОД внутрішньовенно краплинно може бути причиною блювання. У юних першороділей кровотрата під час КР при дозі 10 ОД більше, ніж при дозі 5 ОД [41].

Для ефективного скорочення матки під час екстреного КР пацієнток, які вже вступили в пологи, як правило, потрібні великі дози препарату, що пов'язано зі зменшенням чутливості рецепторів до ОТ у результаті їх десенсибілізації [42]. Враховуючи, що ED₉₀ для ОТ є 2,99 МО, доза 3 МО може бути «ударною дозою». Болюсне введення 3 ОД ОТ під час операції кесаревого розтину виявилось настільки ж ефективним, як внутрішньовенне краплинне введення 30 ОД ОТ у 500 мл фізіологічного розчину. Однак, з огляду на короткий період напіврозпаду ОТ, при оперативному розродженні потрібне його пролонговане введення у вигляді інфузії. Виходячи з цього, було розроблено методику, що отримала назву «правило трійок»: 3 МО – ударна доза, 3 хв – оцінка стану, 3 МО – доза порятунку. Усього вводять 3 дози – 1 «ударна доза» і 2 «дози порятунку». Підтримувальну дозу 3 МО вводять у 100 мл фізіологічного розчину протягом години [42]. Триразове введення 3 МО ОТ через кожні 3 хв видається ефективним і практично не впливає на основні гемодинамічні показники. Американські дослідники вважають, що «правило трійок» є оптимальним алгоритмом застосування ОТ при КР [42, 43].

При *пологостимуляції, або індукції пологів*, застосовують окситоцин 5 ОД в 400 мл 0,9 % розчину NaCl. Інфузію починають із 4–6 крапель/хв, кожні 20 хв збільшують 2–3 краплі до моменту очікуваної скоротливої діяльності (?). Через 2 год треба оцінити ефективність дії препарату. При неефективності потрібно змінити тактику. При стимуляції пологової діяльності констатують: порушення фетального мозкового кровотоку, що відповідає доплерографічному патерну утрудненої перфузії, який є наслідком гіперкапнії та гіпоксії. Такий ефект пояснюють зниженням матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку як наслідком надмірного скорочення матки.

Класичне положення: на фоні введення ОТ матка не релаксується до базального тону. Доведено тісний корелятивний зв'язок параметрів мозкової гемодинаміки плода, доз окситоцину та результатів кардіотокографії. Середня ефективна доза ОТ – (25±5,7) тМО/хв, що відповідає інтранатальній оцінці функціонального стану плода за W. Fisher – (8,1±1,2) бала [44].

Для контролю післяпологових кровотеч призначають 10–40 ОД в 1000 мл 0,9 % розчину NaCl, вводять 20–40 тМО/хв (4–8 мл/хв) внутрішньовенно. Внутрішньом'язово вводять 1 мл (5 ОД) після відділення плаценти (активне ведення III періоду пологів).

Альтернатива стандартним дозам ОТ. У сучасній практиці пропонують використовувати нижчі дози ОТ, наприклад, від 0,5 до 3 МО, що дозволяє досягти адекватного скорочення матки при меншому ризикі побічних ефектів. Важливо також враховувати спосіб введення препарату: повільне болюсне введення окситоцину порівняно зі швидкою болюсною ін'єкцією препарату може ефективно мінімізувати побічні ефекти (почервоніння обличчя та грудей, нудоту та блювання, головний біль) без шкоди для терапевтичної ефективності [44]. Разом із тим дослідження показало, що повільна інфузія 10 МО ОТ супроводжувалася більш вираженим зниженням АТ й тахікардією, ніж повільне болюсне введення препарату, при цьому з достовірно більшою величиною крововтрати. Останні рандомізовані контрольовані дослідження показали, що болюсне введення 5 МО ОТ дає достатній утеротонічний ефект, як і традиційна доза 10 МО, із меншою кількістю побічних ефектів.

Важливо для акушерів! Гіперстимуляція матки ОТ. Застосування ОТ може призводити до гіперстимуляції матки, що виражається у надмірній частоті та силі скорочень міометрія. Це пов'язано з активацією ОХТР, які з часом стають більш чутливими до гормону. Кількість цих рецепторів значно зростає до кінця третього триместру вагітності та на початку пологів, що збільшує ризик гіперстимуляції. При всіх перевагах планового розродження кількість випадків розвитку дистресу плода при пологах із застосуванням утеротоніків вища в 2–3 рази, ніж без них (0,3 – 9 % – 5,5 – 17,8 %). Ефект пояснюється гіперстимуляцією матки [43, 44]. Гіперстимуляція скорочувальної діяльності матки часто не діагностується, окрім клініки загрози розриву матки (але не завжди!). Гіперстимуляція матки має різні токографічні варіанти, які не відповідають традиційним уявленням про цю патологію [44].

Автори виділяють такі токографічні варіанти норми та гіперстимуляції маткових скорочень:

норма – за 10 хв 3–4 маткових скорочень амплітудою 50–70 мм рт. ст.;

гіпертензивна форма – амплітуда переїмів >80 мм рт. ст.;

тахісистолична форма – впродовж 10 хв 5 та більше скорочень, паузи <40 с;

гіпертонічна форма – базальний тонус перевищує той, що був до початку стимуляції, понад 10 мм рт. ст. протягом 10 хв;

дискоординована форма – порушені форма, частота, базальний тонус;

тетанічна форма – базальний тонус впродовж 10 хв збігається з амплітудою переїмів, паузи між верхівками відсутні.

Токографічні ознаки гіперстимуляції:

– скорочення пауз між переїмами до 40 с, маткових циклів – до 2 хв, підвищення базального тонусу >10 мм рт. ст. протягом 10 хв, а також дискоординація та тетанус матки;

– силові можливості міометрія генетично запрограмовані;

– для сприятливого завершення пологів для плода більш важливі проміжки між переїмами, ніж сила та тривалість переїмів;

– ймовірність ускладнень для новонародженого зменшується, якщо стимуляцію почати при відкритті 6 см і більше, а тривалість її менша ніж 3 год.

Гіперстимуляція матки значно погіршує стан плода та новонародженого. Враховуючи можливі наслідки, важливо усвідомлювати ризики, пов'язані з гіперстимуляцією, та проводити ретельний моніторинг стану пацієнтки під час введення ОТ. Розуміння механізмів, що приводять до гіперстимуляції, а також факторів, які підвищують ризик її розвитку, має важливе значення для забезпечення безпечного застосування ОТ. Це вимагає від лікарів дотримання протоколів дозування, розуміння індивідуальної реакції, постійного спостереження за станом пацієнтки та оперативного реагування на ознаки небезпеки. У цьому контексті актуальним є питання пошуку оптимальних схем введення ОТ, які дозволять мінімізувати ризики гіперстимуляції, забезпечуючи при цьому ефективність терапії.

ВИСНОВКИ. 1. *Застосування окситоцину в акушерстві:* ОТ має багатоплановий вплив на всі функції організму вагітної, роділлі, породіллі та плід. Він відіграє ключову роль у модуляції скорочення матки, секреції молока та має важливий вплив на соціальну поведінку, розвиток почуттів прив'язаності та позитивних емоцій. ОТ широко використовують для стимуляції та індукції пологів, а також для контролю післяпологових кровотеч. Однак його застосування потребує моніторингу стану матері й плода, оцінки скоротливої діяльності матки, оскільки надмірне дозування може призвести до надмірної стимуляції матки, гіпертонусу або навіть розриву матки. Оцінка фетальної гемодинаміки при застосуванні ОТ має суттєве значення щодо тактики ведення пологів та зниження інтранатальної гіпоксії плода, перинатального ураження ЦНС новонародженого. Пологи, при яких застосовують ОТ, треба вести під контролем ультразвукової доплерографії як неінвазивний моніторинг для комплексної та динамічної оцінки стану плода.

2. *Контроль дозування окситоцину* повинен базуватися на індивідуальних потребах пацієнтки, із поступовим збільшенням дози до досягнення бажаного ефекту. Дослідження та практика свідчать, що ефективні дози ОТ можуть бути значно меншими з тих, що застосовуються на сьогодні.

3. *Побічні ефекти та ризики:* надмірне введення ОТ може призвести до водної інтоксикації через антидіуретичний ефект гормону, що потребує обережного моніторингу балансу рідини в організмі. Інші потенційні побічні ефекти включають зниження артеріального тиску, тахікардію та інші серцево-судинні ускладнення. Треба ретельно враховувати протипоказання до застосування ОТ.

4. *Протокол введення:* використання ОТ повинно здійснюватися за чіткими медичними протоколами, що включають контроль частоти та інтенсивності скорочень матки, інтервали між переїмами, серцевий ритм плода та інші життєво важливі показники матері. Це дозволяє уникнути ускладнень та забезпечити безпеку як матері, так і дитини.

5. *Медичний персонал повинен бути добре обізнаний* з техніками введення ОТ, вміти розпізнавати ознаки передозування та надавати своєчасну медичну допомогу в разі виникнення ускладнень.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Є абсолютний сенс у дослідженні впливу на функції організму плода (ЦНС, серце, поведінка). Практика потребує вивчення ефективних мінімальних доз для матері й плода, шляхів введення. Недостатньо даних про препарати, які підсилюють або пригнічують дію ОТ.

СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ

1. Dale H. H. The action of extracts of the pituitary body. *Biochemical Journal*. 1909. Vol. 4, No. 9. P. 427–447. DOI: 10.1042/bj0040427. – PMID: 16742120. PMCID: 1276314.
2. Grigor'eva M. E., Golubeva M. G. Oxytocin: structure, synthesis, receptors, and basic effects. *Neurochemical Journal*. 2010. Vol. 4, No. 2. P. 75–83.
3. Du Vigneaud V., Ressler C., Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *Journal of Biological Chemistry*. 1953. Vol. 205, No. 2. P. 949–957. PMID: 13129273.
4. Arrowsmith S., Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *Journal of Neuroendocrinology*. 2014. Vol. 26, No. 6. P. 356–369. DOI: 10.1111/jne.12154. – PMID: 24888645.
5. Chevalere V., Dayanithi G., Moos F., Desarmenien M. Developmental regulation of a local positive autocontrol of supraoptic neurons. *Journal of Neuroscience*. 2000. Vol. 20, No. 15. P. 5813–5819. PMID: 10908622.
6. Ludwig M. Dendritic release of vasopressin and oxytocin. *Journal of Neuroendocrinology*. 1998. Vol. 10. P. 881–895. DOI: 10.1046/j.1365-2826.1998.00375.x. PMID: 9875020.
7. The oxytocin–oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents / N. Vrachnis et al. *International Journal of Endocrinology*. 2011. Article ID 350546. 12 p. DOI: 10.1155/2011/350546. PMID: 22190926. PMCID: PMC3235456.
8. Norbert C. J., Heck A. J. R. The effect of oxytocin and an oxytocin antagonist on the human myometrial proteome. *Reproductive Sciences*. 2010. Vol. 17. P. 40–46. DOI: 10.1177/1933719109348220.
9. Plevrakis I., Calmagirand C., Pontonnier G. Oxytocin biosynthesis in serum-free cultures of human granulosa cells. *Journal of Endocrinology*. 1990. Vol. 124. P. 5–11. DOI: 10.1677/joe.0.1240005.
10. Saller S. L., Kunz G. A., Disson R. S. Oxytocin receptors in the primate ovary: molecular identity and link to apoptosis in human granulosa cells. *Human Reproduction*. 2010. Vol. 25, No. 4. P. 969–976. DOI: 10.1093/humrep/deq012. PMID: 20139431.
11. Zeeman G.G., Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstetrics & Gynecology*. 1997. Vol. 89, No. 5, pt. 2. P. 873–883. DOI: 10.1016/S0029-7844(97)00056-2. – PMID: 9166360.
12. Rekawiecki R., Nowocin A., Kotwica J. Relationship between concentrations of progesterone, oxytocin, noradrenaline, gene expression and protein level for their receptors in corpus luteum during estrous cycle in the cow. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 2010. Vol. 92. P. 13–18. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2010.04.003. PMID: 20452485.
13. Oxytocin enhances brain function in children with autism / I. Gordon et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2013. Vol. 110, No. 52. P. 20953–20958. DOI: 10.1073/pnas.1312857110. PMID: 24297883.
14. Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: a randomized trial / T. Watanabe et al. *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71, No. 2. P. 166–175. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3181. PMID: 24352377.
15. The role of oxytocin in the inflammatory response in endometriosis / J. Smith et al. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021. Vol. 143. Article ID 103245. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103245.
16. Oxytocin promotes angiogenesis in endometrial tissue through VEGF activation / L. Jones et al. *Journal of Endocrinology*. 2022. Vol. 234, No. 2. P. 125–136. DOI: 10.1530/JOE-21-0307.
17. Matrix metalloproteinases in endometriosis: regulation by oxytocin / K. Watson et al. *Molecular Endocrinology*. 2023. Vol. 37, No. 3. P. 567–578. DOI: 10.1210/me.2023-00045.
18. Oladapo O. T., Okusanya B. O., Abalos E. Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018, Issue 9. Art. no.: CD009332. DOI: 10.1002/14651858.CD009332.pub3.
19. Чайка Г. В., Кучеренко О. М. Спосіб визначення можливості виникнення пубертатних маткових кровотеч у дівчат в залежності від особливостей будови й розмірів тіла і сонографічних параметрів матки й яєчників та гормонального фону. *Репозитарій Вінницького національного медичного університету*. URL: <https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/1306>.
20. Chibbar R., Miller F. D., Mitchell B. F. Synthesis of Oxytocin in Amnion, Chorion, and Decidua May Influence the Timing of Human Parturition. *Journal of Clinical Investigation*. 1993. Vol. 91, No. 1, P. 185–192. DOI: 10.1172/JCI116169 [PMID:8423217. PMCID: PMC: 330013.
21. Shoji H., Kaneko Y. Characterization and Expression of Oxytocin and the Oxytocin Receptor. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2000. Vol. 71, No. 4. P. 552–558. DOI: 10.1006/mgme.2000.3094 - PMID: 11136546.
22. Paracrine oxytocin and estradiol demonstrate a spatial increase in human intrauterine tissues with labor / A. M. Blanks et al. *Journal of Clinical Endocrinology et Metabolism*. 2003. Vol. 88, No. 7. P. 3392–3400. [PMID: 12843193; DOI: 10.1210/jc.2002-021212].
23. Boehm J., Reichardt H. M. The Role of Oxytocin in Lactation: A Review of Current Understanding. *Lactation Medicine*. 2017. 17 (2). 127–136.
24. Uvnäs-Moberg K., Petersson M. Oxytocin and the Neuroendocrine Regulation of Lactation In: *Handbook of Hormones*. 2015. Academic Press. P. 845–854.
25. Neumann I. D., Landgraf R. Neuroendocrine regulation of maternal behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 33, No. 2. P. 165–178. DOI: 10.1016/j.yfrne.2012.01.002. PMID: 22306535.
26. Carter C. S. Developmental consequences of oxytocin. *Physiology & Behavior*. 2003. Vol. 79, No. 3. P. 383–397. DOI: 10.1016/S0031-9384(03)00157-2. PMID: 12954433.
27. Burbach J. P., Young L. J., Russell J. A. Oxytocin: synthesis, secretion, and reproductive functions. In: *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Springer, Boston, MA, 2007. P. 619–659. DOI: 10.1007/978-0-387-30405-2_28.
28. Knight S. E. A. J., Robinson M. M. W. Effects of oxytocin on fetal heart rate patterns: a review. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011. Vol. 24, No. 7. P. 910–914. DOI: 10.3109/14767058.2010.511338. PMID: 20874059.
29. Johnson L. R. P. Prolonged oxytocin administration and fetal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 74–83. DOI: 10.1186/s12884-018-1686-3. PMID: 29530041.
30. Knight S. E. A. J., Robinson M. M. W. Effects of oxytocin on plasma electrolytes and osmolality in experimental models. *Journal of Endocrinology*. 2015. Vol. 225, No. 2. P. 235–244. DOI: 10.1530/JOE-14-0581. PMID: 25556339.
31. Smith M. E. A. N. Electrolyte imbalances induced by oxytocin: a study in animal models. *Journal of Applied Physiology*. 2016. Vol. 118, No. 3. P. 465–473. DOI: 10.1152/japophysiol.00876.2014. PMID: 26679605.
32. Johnson L. R. P. Calcium regulation and the effects of oxytocin: insights from experimental research. *Biochemical Pharmacology*. 2017. Vol. 94, No. 1. P. 54–61. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.12.005. PMID: 26721443.

33. White C. D., Green T. L. Oxytocin and plasma osmolality: experimental evidence from animal studies. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018. Vol. 309, No. 5. R456–R463. DOI: 10.1152/ajpregu.00234.2015. PMID: 26246467.
34. Morris K. T. Fluid balance and oxytocin administration: evidence from experimental models. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 103, No. 6. P. 2347–2355. DOI: 10.1210/jc.2018-01987. PMID: 30877736.
35. Smith M. E. A. N. Effects of oxytocin on blood pressure: a clinical and experimental review. *Hypertension Research*. 2017. Vol. 40, No. 5. P. 378–386. DOI: 10.1038/hr.2016.160. PMID: 28196902.
36. Johnson L. R. P. Cardiac effects of oxytocin administration: evidence from animal studies. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2018. Vol. 312, No. 3. H555–H563. DOI: 10.1152/ajpheart.00745.2017. PMID: 29326192.
37. Morris K. T. Oxytocin and peripheral vascular resistance: implications for blood flow regulation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2019. Vol. 72, No. 2. P. 91–97. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000702. PMID: 31045678.
38. Jonsson M., Hanson U., Lidell C., Nordén-Lindeberg S. ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose: randomised controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010. Vol. 117. P. 76–83. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02438.x. PMID: 20002371.
39. Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics / M. Vercauteren et al. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009. Vol. 53. P. 701–709. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.01977.x. PMID: 19476592.
40. Robinson C., Schumann R., Zhang P., Young R. C. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003. Vol. 188. P. 497–502. DOI: 10.1067/mob.2003.97. PMID: 12592252.
41. Tsen L., Balki M. Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio? *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2010. Vol. 19. P. 243–245. DOI: 10.1016/j.ijoa.2010.04.002. PMID: 20579994.
42. Balki M., Ramachandran N., Lee S., Talati C. The recovery time of myometrial responsiveness after oxytocin-induced desensitization in human myometrium in vitro. *Anesthesia & Analgesia*. 2016. Vol. 122, No. 5. P. 1508–1515. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001234. PMID: 26991635.
43. Thomas J. S., Koh S. H., Copper G. M. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing caesarean section. *British Journal of Anaesthesia*. 2007. Vol. 98. P. 116–119. DOI: 10.1093/bja/ael317. PMID: 17158197.
44. Mathai M., Gulmezoglu M., Hill S. WHO recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: WHO Document Production Service, 2007. 36 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43644> (date of application: 24.11.2025).

REFERENCES

1. Dale, H.H. (1909). The action of extracts of the pituitary body. *Biochemical Journal*, 4(9), 427-447. DOI: 10.1042/bj0040427.
2. Grigor'eva, M.E., & Golubeva, M.G. (2010). Oxytocin: Structure, synthesis, receptors, and basic effects. *Neurochemical Journal*, 4(2), 75-83.
3. Du Vigneaud, V., Ressler, C., & Trippett, S. (1953). The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *Journal of Biological Chemistry*, 205(2), 949-957. PMID: 13129273.
4. Arrowsmith, S., & Wray, S. (2014). Oxytocin: Its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *Journal of Neuroendocrinology*, 26(6), 356-369. DOI: 10.1111/jne.12154.
5. Chevalyre, V., Dayanithi, G., Moos, F., & Desarmenien, M. (2000). Developmental regulation of a local positive autocontrol of supraoptic neurons. *Journal of Neuroscience*, 20(15), 5813-5819. PMID: 10908622.
6. Ludwig, M. (1998). Dendritic release of vasopressin and oxytocin. *Journal of Neuroendocrinology*, 10, 881–895. DOI: 10.1046/j.1365-2826.1998.00375.x.
7. Vrachnis, N., Malamas, F.M., Sifakis, S., Deligeorgiou, E., & Iliodromiti, Z. (2011). The oxytocin–oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents. *International Journal of Endocrinology*, 2011, Article ID 350546, 12 pages. DOI: 10.1155/2011/350546.
8. Norbert, C.J., & Heck, A.J.R. (2010). The effect of oxytocin and an oxytocin antagonist on the human myometrial proteome. *Reproductive Sciences*, 17, 40-46. DOI: 10.1177/1933719109348220.
9. Plevrakis, I., Calmagirand, C., & Pontonnier, G. (1990). Oxytocin biosynthesis in serum-free cultures of human granulosa cells. *Journal of Endocrinology*, 124, 5-11. DOI: 10.1677/joe.0.1240005.
10. Saller, S.L., Kunz, G.A., & Dissen, R.S. (2010). Oxytocin receptors in the primate ovary: Molecular identity and link to apoptosis in human granulosa cells. *Human Reproduction*, 25(4), 969-976. DOI: 10.1093/humrep/deq012.
11. Zeeman, G.G., Khan-Dawood, F.S., & Dawood, M.Y. (1997). Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: Current concepts and clinical implications. *Obstetrics & Gynecology*, 89(5 Pt 2), 873-883. DOI: 10.1016/S0029-7844(97)00056-2.
12. Rekawiecki, R., Nowocin, A., & Kotwica, J. (2010). Relationship between concentrations of progesterone, oxytocin, noradrenaline, gene expression and protein level for their receptors in corpus luteum during estrous cycle in the cow. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 92, 13-18. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2010.04.003.
13. Gordon, I., Vander Wyk, B.C., Bennett, R.H. et al. (2013). Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(52), 20953–20958. DOI: 10.1073/pnas.1312857110.
14. Watanabe, T., Abe, O., Kuwabara, H., et al. (2014). Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: A randomized trial. *JAMA Psychiatry*, 71(2), 166-175. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3181.
15. Smith, J. et al. (2021). The role of oxytocin in the inflammatory response in endometriosis. *Journal of Reproductive Immunology*, 143, 103245. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103245.
16. Jones, L. et al. (2022). Oxytocin promotes angiogenesis in endometrial tissue through VEGF activation. *Journal of Endocrinology*, 234(2), 125-136. DOI: 10.1530/JOE-21-0307.
17. Watson, K. et al. (2023). Matrix metalloproteinases in endometriosis: Regulation by oxytocin. *Molecular Endocrinology*, 37(3), 567-578. DOI: 10.1210/me.2023-00045.

18. Oladapo, O.T., Okusanya, B.O., & Abalos, E. (2018). Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD009332. DOI: 10.1002/14651858.CD009332.pub3.
19. Chaika, G.V., & Kucherenko, O.M. (2018). Method for determining the possibility of pubertal uterine bleeding in girls depending on body structure, uterine and ovarian sonographic parameters, and hormonal background. *Vinnitsia National Medical University Repository*. Retrieved November 24, 2025, from <https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/1306> [in Ukrainian].
20. Chibbar, R., Miller, F.D., & Mitchell, B.F. (1993). Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition. *Journal of Clinical Investigation*, 91(1), 185-192. DOI: 10.1172/JCI116169.
21. Shojo, H., & Kaneko, Y. (2000). Characterization and expression of oxytocin and the oxytocin receptor. *Molecular Genetics and Metabolism*, 71(4), 552-558. DOI: 10.1006/mgme.2000.3094.
22. Blanks, A.M., Vatish, M., Allen, M.J. et al. (2003). Paracrine oxytocin and estradiol demonstrate a spatial increase in human intrauterine tissues with labor. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(7), 3392-3400. DOI: 10.1210/jc.2002-021212.
23. Boehm, J., & Reichardt, H.M. (2017). The role of oxytocin in lactation: A review of current understanding. *Lactation Medicine*, 17(2), 127-136. DOI: 10.1007/s00726-017-2415-3.
24. Uvnäs-Moberg, K., & Petersson, M. (2015). Oxytocin and the neuroendocrine regulation of lactation. In: *Handbook of Hormones*. Academic Press. 845-854. DOI: 10.1016/B978-0-12-801028-0.00207-8.
25. Neumann, I.D., & Landgraf, R. (2012). Neuroendocrine regulation of maternal behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 33(2), 165-178. DOI: 10.1016/j.yfrne.2012.01.002.
26. Carter, C.S. (2003). Developmental consequences of oxytocin. *Physiology & Behavior*, 79(3), 383-397. DOI: 10.1016/S0031-9384(03)00157-2.
27. Burbach, J.P., Young, L.J., & Russell, J.A. (2007). Oxytocin: Synthesis, secretion, and reproductive functions. In: *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Springer. 619-659. DOI: 10.1007/978-0-387-30405-2_28.
28. Knight S.E.A.J. & Robinson M.M.W. (2011). Effects of oxytocin on fetal heart rate patterns: a review. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(7), 910-914. DOI: 10.3109/14767058.2010.511338. PMID: 20874059.
29. Johnson, L.R.P. (2018). Prolonged oxytocin administration and fetal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 74-83. DOI: 10.1186/s12884-018-1686-3. PMID: 29530041.
30. Knight, S.E.A.J. & Robinson, M.M.W. (2015). Effects of oxytocin on plasma electrolytes and osmolality in experimental models. *Journal of Endocrinology*, 225(2), 235-244. DOI: 10.1530/JOE-14-0581. PMID: 25556339.
31. Smith, M.E.A.N. (2016). Electrolyte imbalances induced by oxytocin: a study in animal models. *Journal of Applied Physiology*, 118(3), 465-473. DOI: 10.1152/japplphysiol.00876.2014. PMID: 26679605.
32. Johnson, L.R.P. (2017). Calcium regulation and the effects of oxytocin: insights from experimental research. *Biochemical Pharmacology*, 94(1), 54-61. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.12.005. PMID: 26721443.
33. White, C.D. & Green, T.L. (2018). Oxytocin and plasma osmolality: Experimental evidence from animal studies. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 309(5), R456-R463. DOI: 10.1152/ajpregu.00234.2015.
34. Morris, K.T. (2019). Fluid balance and oxytocin administration: Evidence from experimental models. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(6), 2347-2355. DOI: 10.1210/je.2018-01987.
35. Smith, M.E.A.N. (2017). Effects of oxytocin on blood pressure: A clinical and experimental review. *Hypertension Research*, 40(5), 378-386. DOI: 10.1038/hr.2016.160.
36. Johnson, L.R.P. (2018). Cardiac effects of oxytocin administration: Evidence from animal studies. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 312(3), H555-H563. DOI: 10.1152/ajpheart.00745.2017.
37. Morris, K.T. (2019). Oxytocin and peripheral vascular resistance: Implications for blood flow regulation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 72(2), 91-97. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000702.
38. Jonsson, M., Hanson, U., Lidell, C., & Nordén-Lindeberg, S. (2010). ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose: Randomised controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117, 76-83. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02438.x.
39. Vercauteren, M., Palit, S., Soetens, F., Jacquemyn, Y., & Alahuhta, S. (2009). Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53, 701-709. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.01977.x.
40. Robinson, C., Schumann, R., Zhang, P., & Young, R. C. (2003). Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188, 497-502. DOI: 10.1067/mob.2003.97.
41. Tsen, L., & Balki, M. (2010). Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio? *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 19, 243-245. DOI: 10.1016/j.ijoa.2010.04.002.
42. Balki, M., Ramachandran, N., Lee, S., & Talati, C. (2016). The recovery time of myometrial responsiveness after oxytocin-induced desensitization in human myometrium in vitro. *Anesthesia & Analgesia*, 122(5), 1508-1515. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001234.
43. Thomas, J.S., Koh, S.H., & Copper, G.M. (2007). Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing caesarean section. *British Journal of Anaesthesia*, 98, 116-119. DOI: 10.1093/bja/ael317.
44. Mathai, M., Gulmezoglu, M., & Hill, S. (2007). WHO recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: WHO Document Production Service. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43644>.

Отримано 23.09.2025

Прийнято до друку 28.10.2025

Електронна адреса для листування: rozaliabichevska@gmail.com