

В. В. Абрамченко, В. Ш. Циновой, Д. Н. Абдуллаев

**АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ
В АКУШЕРСТВЕ**

**Санкт-Петербург
1994**

В. В. Абрамченко, В. Ш. Циновой, Д. Н. Абдуллаев

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ
В АКУШЕРСТВЕ

Санкт-Петербург
1994

ВВЕДЕНИЕ

Исследования, выполненные на молекулярном и клеточном уровне, показали, что в основе повреждения миомерия, вследствие кислородной недостаточности или нарушения сократительной способности, лежат нарушения в системе ионного транспорта и, прежде всего, — в транспорте ионов кальция. Корреляция этих нарушений в связи с применением физиологически активных веществ является основным терапевтическим приемом при лечении.

С середины 60-тых годов широкое развитие получили исследования нового класса органических соединений — «блокаторов кальциевых каналов» или «кальциевых антагонистов». Широкий спектр применения их в качестве антиангинальных, антиаритмических, антигипертензивных фармакологических соединений (Josephson et al., 1982; Wuhler, Hulthen, 1982; Gelmer, 1983; Allen et al., 1983; Frohlich, 1984; Brown et al., 1984a; Singh et al., 1982, 1984, 1985; McCall et al., 1985; Rosing et al., 1985), основывается на главном фундаментальном их свойстве, т. е. на блокировании трансмембранного входящего Ca^{2+} -тока через кальциевые каналы сарколеммы миомеральных клеток и гладких мышц сосудов (Kohlhardt, Fleckenstein, 1977; Kazda et al., 1983; Nayler, 1983; Fleckenstein, 1983, 1985; Katz et al., 1985; Hume, 1985; Herbonne et al., 1985; Anderson, 1985).

К числу блокаторов кальциевых каналов относятся и некоторые 2- и 3-валентные катионы (Payet et al., 1980a; McDonald et al., 1981; Giles, Hume, 1981). Однако они используются для фармакологических целей в связи с наличием у этих катионов множества побочных действий. Поэтому существовала необходимость искусственного синтеза фармакологических веществ, которые оказывали бы действительно специфическое влияние на кальциевые каналы. Первый успех в этом отношении был достигнут Флекенштейном, использовавшим синтетическое вещество верапамил (Fleckenstein et al., 1967, 1969; Fleckenstein, 1970, 1971).

Верапамил и его производное, примененное в микромолярных концентрациях, блокируют кальциевый ток в сердце (Ehara, Kaufmann, 1978; Brown et al., 1980; Payet et al., 1980a; Lee, Tsien, 1983; Fleckenstein, 1983; McDonald et al., 1984a; Horackova, 1985), в эмбриональной сердечной ткани (Nathan, DeNaan, 1979), в изолированных клетках (Куприянов и др., 1981; Курский, Воробец, 1983; Воробец и др., 1983).

Синтез верапамила и его производных было несомненным успехом, однако, было обнаружено действие этих соединений и на входящий Na^{+} -ток (Fleckenstein, 1970, 1971). Значительно большей эффективностью и специфичностью обладает другая группа соединений — производные 1,4-дигидропиридина, в на-

стоящее время насчитывающая около 20 препаратов (нифедипин, нимодипин, нилудипин, нитрендипин и др.) (Fleckenstein, 1983, 1985; Glossmann et al., 1983; Schawartz, Triggle, 1984; Bean, 1984; Uehara, Hume, 1985; Belleman, 1985; Hatae, 1986; Kass, Krafte, 1987). Данные вещества эффективно угнетают входение Ca^{2+} в различные клетки через «потенциал-зависимые» и «рецептор-управляемые» кальциевые каналы (Morad, Maylie, 1980; Triggle, 1981, 1984; Janis, Triggle, 1983; Nilius et al., 1985; Bellemann, 1985; Bean, 1985). Исключение составляет два соединения из группы производных 1,4-дигидропиридина, ВАУ К 8664 и ССР 28392, которые не подавляют, а стимулируют кальциевый ток (Hess et al., 1984; Kokubun, Reuter, 1984; Brown et al., 1985b, 1936). Так как нифедипин, в отличие от верапамила и прениламина, не оказывал влияния на Na^{+} -ток, а лишь на медленный Ca^{2+} -ток, то это соединение является наиболее специфичным блокатором Ca^{2+} -каналов (Fleckenstein et al., 1972).

В институте Органического синтеза АН Латвии синтезирован новый отечественный блокатор кальциевых каналов, производное 1,4-дигидропиридина 2,6-диметил-3,5-дикарбо-метокси-4-(о-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин (синонимами: РР-1466, риосидин, риодипин, форидон), обладающий высокой активностью. (Кастрон и др., 1979, 1982).

Фармакологическим комитетом СССР утвержден промышленный выпуск препарата (разрешение Министерства Здравоохранения СССР, № 1154, 28.10.1987) для медицинского применения в качестве коронарного дилататора и антигипертензивного вещества под названием «форидон».

Несмотря на многочисленные исследования соединений данного класса, механизм их действия не является полностью изученным, в особенности механизм действия на миомеральную ткань новосинтезированного вещества — риодипина. Структурная близость данного вещества к известным блокаторам кальциевых каналов (производным 1,4-дигидропиридина) нифедипину, нилудипину (Fleckenstein et al., 1977; 1970), позволяет ожидать, что возможна блокада Ca^{2+} -каналов плазматической мембраны мышечных клеток риодипином. Введение 2-дифторметоксифенильной группировки в 4-е положение кольца дигидропиридина может придать этому соединению и отличительные черты и новые свойства в механизме действия. В связи с этим исследования в данном направлении являются актуальными и имеют как теоретическое, так и практическое значение.

Целью настоящей работы являлись сравнительные исследования действия целого ряда блокаторов кальциевых каналов — верапамила, нифедипина, ионов марганца, а также новосинтезированного вещества риодипина на электромеханическую активность миомерия срока родов мыши линии Wistar в раз-

личных экспериментальных и модельных условиях. Для достижения этих целей решались следующие задачи:

1. Определить концентрационные зависимости влияния указанных веществ на силу сокращения и длительность ПД миометрии срока родов мыши Wistar, константы диссоциации ($K_{0.5}$) и установить ряд эффективности исследованных веществ.

2. Исследовать обратимость действия примененных концентраций веществ на изучаемые величины при отмывании исходным физиологическим раствором.

3. Провести сравнительные исследования действия указанных веществ на силу сокращения и длительность ПД миометрии срока родов мыши Wistar в условиях ритмической стимуляции и покоя.

4. Исследовать действие указанных веществ на фоне адреналина.

5. Изучить действие риодипина и фенигидина на фоне гипоксии.

В данной работе впервые проведено сравнительное исследование действия нового отечественного соединения из группы производных 1,4-дигидропиридина — риодипина — на электромеханическую активность миометрии срока родов мыши Wistar, как при ритмической стимуляции, так и в условиях покоя. Установлено, что риодипин эффективно подавлял силу сокращения и длительность ПД миометрии как в условиях покоя, так и в режиме стимуляции. Восстановление исследованных величин эффективнее происходило при ритмической стимуляции миометрии.

Установлен следующий ряд эффективности блокирования электромеханической активности: риодипин > нифедипин > верапамил > Mn^{2+} .

Достигнутые в работе данные позволили расширить представление о механизме действия блокаторов кальциевых каналов на электромеханическую активность миометрии.

Экспериментальные исследования показали, что новосинтезированное вещество риодипин по эффективности не уступает хорошо известному и в настоящее время широко применяемому в клинической практике фенигидину (нифедипину). Это позволяет рекомендовать риодипин в качестве эффективного блокатора кальциевых каналов миоцеллюлярных клеток, а также для дальнейшего его исследования с целью внедрения препарата в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Блокаторы кальциевых каналов и их классификация

«Блокаторы кальциевых каналов» («кальциевые антагонисты») являются химически гетерогенной группой соединений, общим свойством которых является способность угнетать вызываемый возбуждением медленный ток кальция внутрь клеток миомеритрия и гладких мышц сосудов (Fleckenstein, 1971, 1983, 1985; Triggle, 1981; Nayler, Poole-Wilson, 1981, Kazda et al., 1983; Van Zwieten, 1983; Van Zwieten, Timmermans, 1983, Janis, Triggle, 1983; Nayler, 1983; Katz et al., 1985; Nayler, Dillon, 1986).

Флекенштейн первый применил термин «кальциевых антагонистов» (Fleckenstein et al., 1969, 1972, 1977, 1979; Fleckenstein, 1971, 1981, 1983, 1985) и установил два свойства по которым определяются эти вещества: 1) « Ca^{2+} -антагонисты» подавляют медленный кальциевый ток, и 2) при повышении концентрации Ca^{2+} возможна реверсия такого подавления. Однако по мнению других исследователей (Kazda et al., 1983; Katz et al., 1985), указанный термин «кальциевые антагонисты» является неточным, так как данные вещества прямо неантагонизируют ряда эффектов Ca^{2+} в клеточных процессах. Например, основные биологические эффекты кальциевых антагонистов не связаны с их способностью связываться или препятствовать связи кальция с такими биологическими структурами, связывающими кальций, как контрактильные белки (Nayler, Grinwald, 1981; Nayler, Poole-Wilson, 1981) или саркоплазматический ретикулум (Colvin et al., 1982). Кроме того, термин «кальциевых антагонистов» тогда должен применяться и для соединений, которые ингибируют процесс активации кальмодулина ионами кальция, вследствие чего получается эффект совсем иной, чем тот, который достигается при блокировании входящего Ca^{2+} через плазматическую мембрану.

В связи с тем, что данные вещества проявляют свое действие в основном ингибированием входящего Ca^{2+} в возбудимых, а также невозбудимых клетках, был предложен термин «блокаторы входящего кальция» (Vanhoutte, 1981; Van Zwieten, Timmermans, 1983; Smith, 1983; Lee, Tsien, 1983). Однако данные вещества не блокируют всех путей поступления Ca^{2+} в клетки, например, не блокируют Na^{+} — Ca^{2+} обмена (Ozaki, Urakawa, 1979; Morad et al., 1982). Основное их действие — это ингибирование транспорта ионов кальция через Ca^{2+} -селективные каналы плазматической мембраны миомеритрия, гладких мышц и других клеток.

Исходя из этих соображений, было предложено (Katz et al., 1985) наиболее точное название данной группы соединений, т. е. «блокаторы вхождения кальция через «потенциал-зависимые» и «рецепторуправляемые» селективные кальциевые каналы плазматической мембраны» или сокращенный вариант — «блокаторы кальциевых каналов». Так как этот термин наиболее точно отражает механизм действия исследуемых веществ, то мы далее также будем употреблять термин «блокаторы Ca^{2+} -каналов».

Предлагаются различные классификации блокаторов кальциевых каналов. Флекенштейн, применяя термин « Ca^{2+} -антагонисты», разделил данные вещества на две группы «А» и «В» по критериям, не связанным с химической структурой этих соединений, а только по эффективности блокирования и специфичности (Fleckenstein, 1981, 1983, 1985). По данной классификации к группе «А» принадлежит мощнейшие по своему действию и специфичности такие вещества как нифедипин, нимодипин, нилудипин, верапамил, дилтиазем и др.

Специальная комиссия ВОЗ (Vanhoutte, Paoletti, 1987) разработала классификацию применяемых в медицине блокаторов Ca^{2+} -каналов, основанную на биохимических механизмах их действия и терапевтических свойствах. Было выделено 6 групп: 1) верапамил и подобные соединения, 2) нифедипин-подобные (БК), 3) дилтиазем (все блокаторы Ca^{2+} -каналов I—III групп селективно блокируют медленные Ca^{2+} -каналы, 4) флунаризин подобные (БК), 5) прениламиноподобные (БК), 6) прочие (БК) (жароверии, пергексилен и др.).

Согласно Флекенштейну (Fleckenstein, 1985) терапевтическая ценность данных соединений при сердечно-сосудистых заболеваниях определяется следующими эффектами: 1) прямое уменьшение энергетических расходов и потребности в кислороде, 2) улучшение доставки кислорода вследствие коронарорасширяющего действия, 3) снижение сопротивления артериол (антигипертензивное действие), 4) «защита» от перегрузки Ca^{2+} , 5) угнетение эктопических очагов автоматии, 6) подавление кальциоза артериальной стенки.

Таким образом, блокаторы кальциевых каналов могут успешно применяться при нарушении сократительной функции сердца при различных аритмиях (Singh et al., 1984) и тахикардиях (Singh et al., 1982, 1985), при лечении инфаркта миокарда (Reimer et al., 1977; Matsumoto et al., 1980; Alps et al., 1985), ишемии (Henry, 1976, Bier et al., 1978; Clark et al., 1979; Nayler et al., 1980; Brown et al., 1984a), гипертрофической кардиомиопатии (Rosing et al., 1981, 1985), гипертонии (Anavekar et al., 1981; Buhler, Hulthen, 1982; Frohlich, 1984) и множества других заболеваний (Henry, 1980; Gelmer, 1983; Allen et al., 1983; McCall et al., 1985).

В настоящее время, в основном, в клинике используются 3 органических блокаторах кальциевых каналов: верапамил, нифедипин и дилтиазем.

Положительное терапевтическое действие блокаторов Ca^{2+} -каналов основано на их способности уменьшать трансмембранный перенос ионов кальция через специфические Ca^{2+} -каналы плазматической мембраны мышечных клеток. Применение данных веществ позволяет изменить внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и модифицировать множество процессов, зависящих от ионов кальция, включая процесс возбуждения с сокращением в гладкой мускулатуре.

Учитывая важную роль ионов кальция в обеспечении функциональной активности мышц, целесообразно рассмотреть основные пути и механизмы, регулирующие физиологически необходимую концентрацию этого катиона в мышцах и обеспечивающие процесс возбуждения — сокращения, а также имеющиеся в настоящее время данные, о влиянии блокаторов кальциевых каналов на данные процессы.

1.2. Сократимость миомерия

Основным фактором в активации контрактильной системы миомеральных клеток является увеличение свободной концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме (Изаков, 1974; Болдырев, 1977, 1982; Орлов, 1981). Активация сократительного аппарата мышц наблюдается в присутствии микромолярных концентрациях Ca^{2+} (10^{-6} М), а снижение кальция до 10^{-7} М — вызывает расслабление (Орлов, Изаков, 1971; Лангер, 1981; Меерсон, 1975, 1982; Fabiato, Fabiato, 1979; Chapman, 1979).

Периодические чередования сокращенного и расслабленного состояний миофилламентов обеспечиваются тремя основными процессами: 1) вход Ca^{2+} в миоплазму через сарколеммальную мембрану и из цистерн саркоплазматического ретикулула (СПР), 2) связывание Ca^{2+} с тропонином С, приводящее к активации миозиновой АТФ-азы и укорочению волокон, 3) удаление Ca^{2+} из миоплазмы, вызывающее расслабление.

В мышечном сокращении важную роль играют макроэрги (Cooke, Pate, 1986; Kentish, Allen, 1986). «Гребущее» движение головок миозина преобразуют химическую энергию концевой фосфатной связи, гидролизуемой АТФ, в механическую. Гидролиз АТФ осуществляется АТФ-азой головок миозина в присутствии Mg^{2+} .

Таким образом, сокращение миметрия зависит от двух основных факторов: 1) внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и 2) уровня макроэргов.

Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} регулируется целым рядом процессов. Одни из них локализованы в сарколемме («медленные» кальциевые каналы, Na^{+} — Ca^{2+} обменная си-

стема, Ca^{2+} — АТФ-аза), другие во внутриклеточных органеллах (митохондриях, саркоплазматическом ретикулуме) (Нестеренко, Розенштраух, 1984; Сакс, 1984; Ундровинас и др., 1984; Dhalla et al., 1977; Dhalla, 1980; Caroni, Carafoli, 1984, 1983; Reuter, 1983, 1984, Fabiato, 1981, 1983, 1985).

Тот факт, что в отсутствии внеклеточного Ca^{2+} сократительная активность миомеральных клеток прекращается, показывает существенную роль внеклеточного кальция и плазматической мембраны в регуляции процесса сокращения (Лангер и др., 1981; Болдырев, 1982; Langer, 1980a).

Существуют два мнения на роль внеклеточного кальция в процессе сокращения. Первое — Ca^{2+} входит в цитоплазму через сарколемму во время потенциала действия и непосредственно активирует миофиламенты (New, Trautwein, 1972). Лангер предполагает, что все количество Ca^{2+} , необходимое для активации сокращения миофибрилл, освобождается из мест его связывания на сарколемме и поступает в клетки через «медленные» Ca^{2+} -каналы во время фазы «плато» потенциалов действия и путем Na^+ — Ca^{2+} обмена (Langer, 1978, 1980b, 1982). Согласно второму мнению — Ca^{2+} , поступающий через сарколемму, индуцирует освобождение ионов кальция из цистерн саркоплазматического ретикулума и его величина определяет силу сокращения. Данные Фабиато и соавторов, полученные на скинированных клетках сердца различных объектов (собаки, кошки, кролика, лягушки) указывают, что небольшое количество Ca^{2+} , поступающее в клетку через сарколемму во время деполяризации, способно индуцировать освобождение из саркоплазматического ретикулума количество Ca^{2+} , необходимое для полной активации сокращения миофибрилл (Fabiato, Fabiato, 1978, 1979).

Вне зависимости от того, является ли внеклеточный Ca^{2+} триггером для освобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума или же он непосредственно активирует сокращение миофибрилл, очевидно, что общее количество Ca^{2+} , необходимое для сокращения, контролируется входящим Ca^{2+} -током во время потенциала действия.

1.3. Потенциал действия и ионные токи, проходящие во время потенциала действия

Потенциал действия представляет собой последовательную деполяризацию и реполяризацию мембраны, основанные на последовательном изменении проницаемости мембран для различных ионов. Поток ионов регулируется каналами, которые могут спонтанно открываться или закрываться, в зависимости от разности потенциалов на мембране. В потенциале действия миомерия выделено несколько фаз: быстрой деполяризации, медленной деполяризации, переходящей в «плато» ПД (мед-

ленной реполяризации) и быстрой реполяризации (Fozzard, 1977).

В миомеральных клетках возбуждение зависит от двух деполяризующихся входящих токов. Первый из этих токов — «быстрый» входящий ток (соответствующий фазе быстрой деполяризации ПД) — переносится ионами Na^+ через быстро активирующиеся (менее чем 1 мс) натриевые каналы, когда мембранный потенциал деполяризован около — 65 Мв. Второй деполяризующий ток «медленный» входящий ток (соответствующий фазе «плато» ПД), переносится ионами Ca^{2+} через гораздо медленнее активирующиеся (5—10 мс) каналы, когда мембранный потенциал достигает около — 40 Мв (Reuter, Scholz, 1977; Reuter, 1979). Фаза быстрой реполяризации ПД определяется активацией K^+ -каналов и возрастанием входящего K^+ -тока, что ведет к полной реполяризации мембраны (Morad, Goldman, 1973; Fozzard, 1977; Coraboeuf, 1978).

Применение специфических блокаторов «быстрых» Na^+ -каналов (тетродоксина) и калиевых (тетраэтиламмония) дало возможность выделить и установить существование «медленных» кальциевых каналов (Hagiwara, 1973; Reuter, 1974; Malnestrom, Sarafoli, 1977). «Медленные» Ca^{2+} -каналы и проходящие через них токи обеспечивают поддержание разности потенциалов на мембране примерно на нулевом уровне и обуславливает наличие фазы «плато» ПД (Beeler, Reuter, 1970; Morad, Maylie, 1980; Morad, Tung, 1982; Morad, Cleemann, 1987). Установлено, что «медленный» входящий Ca^{2+} -ток через кальциевые каналы, является ключевым звеном в процессе сопряжения возбуждения с сокращением в миомеральных клетках (Reuter, 1974, 1983, 1984).

1.4. Кальциевые каналы миомерия, их специфические свойства

Внешний и внутренний контроль входящего Ca^{2+} -тока. Входящий Ca^{2+} -ток миомеральных клеток контролируется внешними факторами. Стимуляция симпатических нервов или циркуляция катехоламинов или других гормонов вызывает положительный инотропный эффект, а стимуляция парасимпатических нейронов — отрицательный инотропный эффект. Механизм данных эффектов основывается на изменении уровня циклических нуклеотидов в клетках. В таблице 1.1 приведены основные пути регуляции входящего Ca^{2+} -тока клеток (Sperelakis, 1985).

**Возможные механизмы контроля входящего Ca^{2+} -тока
и определяемого им сокращения**

I. Внешний контроль**A. Автономные нервы**

1. Симпатические нервы
Нейротрансмиттер : норэпинефрин
2. Парасимпатические нервы
Нейротрансмиттер : ацетилхолин

Б. Циркулирующие гормоны

1. Эпинефрин и норэпинефрин
2. Гистамин

В. Лекарства

1. Кальциевые антагонисты (блокаторы «медленных» каналов)
2. Блокаторы 3-адренергических рецепторов
3. Блокаторы гистамин H_2 -рецепторов
4. Метилксантины
5. Окситоцин

II. Внутренний контроль

- A. pH зависимость «медленных» каналов
- Б. Метаболическая АТФ зависимость
- В. цАМФ зависимость «медленных» каналов
- Г. Гипотеза фосфорилирования
- Д. цГМФ регуляция

**1.5. Действие блокаторов кальциевых каналов
на входящий кальциевый ток**

Ca^{2+} -ток через потенциал и времязависимые каналы клеточной мембраны митохондриальных клеток и зависимые от Ca^{2+} электромеханическое сопряжение ингибируется различными органическими блокаторами (Kohlhardt et al., 1972; Shigenobu et al., 1974; Kohlhardt, Fleckenstein, 1977; Vogel et al., 1979; Lee, Tsien, 1983), а также двухвалентными ионами Mn^{2+} , La^{3+} (Payet et al., 1980a; McDonald et al., 1980; Giles, Hunie, 1981; Maylie, Morad, 1981).

На изолированной фракции сарколеммы установлено существование Ca^{2+} -связывающих мест с высоким сродством ($K_{\text{mCa}^{2+}} = 20 \text{ мкМ}$) и с низким сродством ($K_{\text{mCa}^{2+}} = 1,2 \text{ мМ}$) (Williamson et al., 1975; Limas, 1977; Bers, Langer, 1979).

Двух- и трехвалентные катионы могут конкурировать с Ca^{2+} за внешние участки связывания на мембране и ингибировать сократительную активность (Takeya, Reiter, 1972; Payet et al., 1980a). Так, согласно данным Лангера, La^{3+} (0,5 мМ), который связывается с гликокаликсом и плазматической мембраной и не проникает внутрь клетки, вытесняет связанный Ca^{2+} ; параллельно происходит полное разобщение возбуждения и сокращения (Langer et al., 1979; Langer, 1980a).

Наиболее хорошо изученными органическими блокаторами являются верапамил.

Тот факт, что верапамил вызывает селективное ингибирование «медленного» входящего Ca^{2+} -тока и силы сокращения в миомеральных волокнах, был продемонстрирован еще в 1970—1972 годах в лаборатории Флекенштейна (Fleckenstein, 1971; Kohlhardt et al., 1972). На изолированной мышце морской свинки было показано, что верапамил (2×10^{-6}) подавляет силу сокращения на 73%, а ее полное подавление наблюдалось при действии 1×10^{-5} М концентрации. Одновременно было зарегистрировано и укорочение длительности потенциалов действия (Fleckenstein, 1968a, b).

На трабекулах гладкой мышцы крысы в условиях фиксации мембранного потенциала определяли изменение кальциевой проводимости (g_m) как функцию Ca в норме и при добавлении в среду ионов Mn^{2+} (1 мМ), верапамила (2 мкМ). Найдено, что Mn^{2+} , конкурируя с ионами Ca^{2+} за те же места связывания на мембране, ингибирует g_m . В то же время верапамил проявлял выраженное неконкурентное ингибирование g_m . Константа диссоциации ($K_{0.5}$) для ионов Mn^{2+} , верапамила соответственно составляла 625 мкМ, 1,4 мкМ и 3,6 мкМ. Было высказано предположение, что Mn^{2+} конкурирует с Ca^{2+} за одно и то же место связывания, расположенное на наружной поверхности мембраны; места связывания верапамила, по-видимому, находятся внутри или даже на внутренней поверхности базальной мембраны (Payet et al., 1980b). Но так как при исследовании действия верапамила в диапазоне сравнительно высоких концентраций было обнаружено действие этих соединений на их «быстрый» Na^+ -ток (Singh, Vaughan-Williams, 1972; Rosen et al., 1974; Shigenobu et al., 1974; Bayer et al., 1975b), то существовала необходимость поиска веществ с более специфическим действием.

Другую группу блокаторов Ca^{2+} -каналов представляет 1,4-дигидропиридины (т. е. нифедипин, нитрендипин, нимодипин и др.).

На изолированной мышце свинки и кролика показано, что при концентрации нифедипина 1 мг/л (3×10^{-6} М) сила сокращения блокируется полностью (Fleckenstein, 1983). Максимальная скорость нарастания потенциалов действия (dv/dt_{\max} , т. е. от ионов Na зависящая часть ПД) при действии дилтиазема и нифедипина практически не изменяется, а длительность потенциалов действия уменьшается (Fleckenstein, 1983, 1985).

При прямом измерении входящего Ca^{2+} -тока на тех же объектах установлено, что нифедипин в концентрации 0,5 мг/л ($1,4 \times 10^{-6}$ М) уменьшает V_{\max} кальциевых потенциалов и входящий Ca^{2+} -ток около 50%. Параллельно уменьшению V_{\max} уменьшается и сила изометрического сокращения (Kohlhardt,

Fleckenstein, 1977). Действие низольдипина и нифедипина (0,2—10 мкМ) на «медленный» кальциевый ток в зависимости от концентрации обнаружена и на одиночных клетках предсердия лягушки при помощи метода фиксации напряжения (Hume, 1985; Herbonne et al., 1985). В экспериментах показано, что параллельно с уменьшением Ca^{2+} тока уменьшается амплитуда и длительность ПД, а также сократимость трабекул предсердия.

Увеличение концентраций Ca^{2+} или добавление β -стимулирующего агента изопротеренола восстанавливает входящий Ca^{2+} -ток и силу сокращения. Выдвигаются три предположения: 1) нифедипин конкурирует с Ca^{2+} за общие места связи на мембране; 2) нифедипин блокирует определенное число Ca^{2+} -каналов необратимо, и восстановление кальциевого тока при увеличении концентрации Ca^{2+} обусловлено выбросом новых свободных фракций Ca^{2+} -каналов; 3) увеличивается число Ca^{2+} -каналов вследствие действия катехоламинов.

Примером совместного изменения биоэлектрических и механических параметров служит корреляции между Ca^{2+} интегрированной площадью кальциевых потенциалов действия и площадью изометрической механограммы. Интегрированная площадь кальциевых потенциалов действия соответствует количеству входящих Ca^{2+} -ионов, которые выполняют роль биоэлектрических носителей заряда. При действии верапамила, нифедипина обнаружена прямолинейная зависимость между изменением данных параметров; при уменьшении интегрированной площади кальциевых потенциалов действия пропорционально уменьшается и площадь изометрического сокращения (Spah, Fleckenstein, 1980).

В литературе имеются лишь отдельные и противоречивые данные о действии блокаторов кальциевых каналов на входящий Ca^{2+} -ток, индуцированный катехоламинами или другими агентами, увеличивающими внутриклеточный уровень цАМФ. Так, Джозефсон и Сперелакис на культуре клеток желудочка сердца эмбриона цыпленка показали, что как фоновый (т. е. в норме), так и активированный изопротеренолом (10^{-6} М) входящий Ca^{2+} -ток блокируется верапамилом (10^{-6} М) (Josephson, Sperelakis, 1983). Нифедипин в концентрации 6×10^{-7} М оказался неэффективным при блокаде активированного адреналином Ca^{2+} -тока, хотя та же концентрация блокировала фоновый кальциевый ток (Кшуташвили и др., 1980). Охи на гладкой мышце морской свинки установил, что входящий кальциевый ток, активированный адреналином, менее чувствителен к блокатору Ca^{2+} -каналов гентамицину (Ochi, 1981).

В опытах с чувствительным к Ca^{2+} белком экворином, обладающим биолюминисцентным свечением, использованным для определения содержания цитоплазматического Ca^{2+} в во-

локнах Пуркинье гладких мышц кошки показано, что действие верапамила, нифедипина отличалось от эффекта сужения наружного Ca^{2+} , т. е. изменялись отношения между интенсивностью экваториного сигнала и силой сокращений. Под влиянием блокаторов Ca^{2+} -каналов уменьшалась длительность механического сокращения, а длительность экваториного сигнала не изменялась. Эти измерения сохранялись при устранении действия блокаторов кальциевых каналов повышением наружного кальция. Авторы предположили, что это связано с уменьшением чувствительности миофилламентов к кальцию (Morgan et al., 1983).

1.6. Действие блокаторов Ca^{2+} -каналов в зависимости от состояния канала. Связывание блокаторов с каналами

Исследования блокирования Ca^{2+} -каналов в гладкой мышце органическими блокаторами показали, что они являются частотнозависимыми, т. е. зависит от того, подвергается ли препарат периодической деполяризации или нет. Частотная зависимость на силу сокращения и «медленный» кальциевый ток установлены как на теплокровных животных, так и на холоднокровных при действии верапамила и нифедипина и бепридила. В этих экспериментах установлено, что действие данных органических блокаторов на входящий кальциевый ток наиболее выражено при высоких частотах стимуляции, в то время как при низких частотах стимуляции блокирование отсутствовало.

Так, блокирующая способность на входящий кальциевый ток трабекул резко уменьшается в период покоящейся мышцы. Блокирование Ca^{2+} гока увеличивается при деполяризующейся стимуляции (McDonald et al., 1980).

Выдвинуто предположение, что данные вещества эффективнее блокируют Ca^{2+} -каналы, когда они находятся в открытом состоянии, а когда каналы закрыты — блокирование отсутствует.

Большинство блокаторов из группы производных 1,4-дигидропиридина действуют независимо от частоты стимуляции.

По данным Байера и соавторов (Bayer et al., 1977) эффективность блокирования силы сокращения и длительности потенциалов действия папиллярной мышцы кошки нифедипином не зависит от частоты стимуляции: при частоте 6/мин $K_{0.5}$ составляет $6,1 \times 10^{-7}$ М, а при 60/мин — $5,1 \times 10^{-7}$ М. Предполагается, что действие данных веществ не зависит от состояния Ca^{2+} -каналов (т. е. открытых или закрытых). Показано, что блокирование происходило только при высоких частотах стимуляции, т. е. когда кальциевый канал открыт (Watanabe et al., 1981; Natae, 1986). Установлено, что нифедипин (5×10^{-6} М)

блокирует кальцевый канал лишь на фоне периодической деполяризации мембраны (частота 3 мин⁻¹). В отсутствие стимуляции Ca²⁺-ток, заблокированный нифедипином, частично восстанавливается (Пономарев и др., 1986). Сделано предположение, что процесс блокирования зависит от состояния кальцевого канала: блокирование отсутствует, когда канал закрыт.

Данные фармакологических и физиологических исследований подтверждают существование различных центров связывания для блокаторов кальцевых каналов (Churst, Isoter, 1980; Triggler, 1984; Towart, Schramm, 1984; Andersson, 1985).

Выделены три типа связывающих центров сарколеммы (Schramm et al., 1983; Glossmann et al., 1983; Janis, Triggler, 1984): 1) центры, связывающие производные 1,4-дигидропиридина (нифедипин, нимодипин, нилудипин и др.). Эти дигидропиридиновые центры находятся вблизи кальцевого канала или даже в самом канале; 2) центры, связывающие производные фенилалкиламина (верапамил). Установлено, что эти связывающие центры локализованы на цитозольной поверхности клеточной мембраны; 3) центры, связывающие производные бензотиазепина (дилтиазем).

В настоящее время постулируется, что эти центры аллостерически связаны между собой, что позволяет взаимодействовать различным классам блокаторов или активаторов кальцевого канала (Triggler, Swamy, 1983).

Установлено, что связывание 1,4-дигидропиридинов в среде зависит от двухвалентных катионов (Janis, Triggler, 1984; Glossmann et al., 1983, 1985; Ptasienski et al., Kass, Krafte, 1987), т. е. связывание можно предотвратить с помощью Ca или другими двухвалентными катионами. Связывание дигидропиридинов с рецепторами сарколеммы зависит так же от температуры, рН-среды (Triggler, 1981; Williams, Tremble, 1982, DePover et al., 1983). Показано, что различные факторы в интактных кардиомиоцитах (мембранный потенциал, фосфорилирование белков) могут превращать участки связывания с высоким сродством в низкоаффинные участки связывания (Sanguinetti, Kass, 1984; Bean, 1984, Ptasienski et al., 1985).

Несмотря на многочисленные экспериментальные исследования действия блокаторов кальцевых каналов, как на сердце, так и на гладкой мускулатуре, механизм действия этих веществ не является достаточно изученным. Поэтому исследования механизмов действия данного класса вещества и поиск новых, более эффективных соединений, имеющих селективное действие на миокард, интенсивно продолжаются.

В этой связи интересными являются исследования новосинтезированного вещества из группы производных 1,4-дигидропиридина — риодипина, который по своей химической струк-

туре близок к известным блокаторам кальциевых каналов таким, как нифедипин, нилудипин и др. Введение 2-дифторметоксифенильной группировки в 4-е положение кольца 1,4-дигидропиридина, может придать этому соединению и отличительные черты и новые свойства в механизме действия на миокард (в настоящее время уже выявлены высокоэффективные свойства действия данного соединения как коронарного дилататора и антигипертензивного вещества).

В связи с отсутствием экспериментальных данных, в настоящей работе были проведены исследования действия риодипина на мышечной полоске миометрия срока родов мыши Wistar. Проведено сравнение его действия с известными блокаторами кальциевых каналов (нифедипином, верапамилем и двухвалентными ионами марганца). Исследовались величины — сила сокращения и длительность потенциалов действия.

Глава II

МЕТОДИКА

2.1. Объект исследования. Методика регистрации электромеханической активности миометрии

Эксперименты проводились на мышечных полосках рогов матки срока родов мышей линии Wistar.

После вскрытия брюшной полости, вырезался кусочек миометрии из рога матки и помещался в физиологический раствор Рингера в проточную камеру (объемом 3 мл) с постоянной перфузией. Полоска одним концом закреплялась неподвижно, а второй конец крепился на конце механотрона. Эксперименты проводились в изометрическом режиме. Большая помощь в подготовке опытов оказана профессором В. В. Барабановой.

На рис. 2.1 приведена принципиальная блок-схема установки для изучения электромеханической активности миометрии. Для стимуляции использовали электростимулятор лабораторный ЭСЛ-2 (1) и в нашей лаборатории разработанный блок стимуляции. Полоска раздражалась прямоугольными импульсами. Их частота, длительность и напряжение подбирались в каждом эксперименте так, чтобы величина силы сокращения в исходных условиях была максимальной и не изменялась во времени. Конкретно использовали следующий режим стимуляции: частота 0,25—0,3 Гц, длительность 5—10 мс, напряжение стимула — в 2 раза превышающее пороговое. Чтобы избежать артефакта, наносимого на потенциал действия, в цепь раздражения включали изолирующий блок (2). Развертка осциллографа С1-69 (13) синхронизировалась с синхроимпульсом электростимулятора ЭСЛ-2 (1). Силу сокращения мышечной полоски регистрировали при помощи механотрона 6М×2Б (8), сигналы которого усиливались дифференциальным усилителем (10) и записывались самописцами Н-338-2 (14) и КСП-4 (15). С помощью самописца КСП-4 регистрировалась огибающая амплитуд силы сокращения и напряжение покоя мышечной полоски.

С целью достижения изометрического режима мышечная полоска подвергалась начальному натяжению до величины, при которой достигалась максимальная амплитуда силы сокращения. При дальнейшем увеличении натяжения, сила сокращения не изменялась. На рис. 2.2 приведен пример одиночного цикла сокращения мышечной полоски миометрии. Измерялась амплитуда силы сокращения (Р) мышечной полоски; амплитуда (А) и длительность (Т) потенциалов действия (ПД).

Для отведения потенциалов действия использовали микро-электроды, заполненные 2,5 М раствором КСl с сопротивлением 10—30 мОм.

Микроэлектроды изготовлялись при помощи полуавтомата МЭ-3 из стекла «пирекс» с капилляром. Приготовленные микроэлектроды тщательно проверялись под микроскопом.

Во избежание поляризации, микроэлектрод с хлорсеребряным электродом соединялся через агар-агаровый мостик.

Отводящий микроэлектрод (рис. 2.1—4) соединялся с микроэлектродным усилителем (9), который служил в качестве входного каскада (входное напряжение 10^0 омов, уровень собственных шумов $5 \text{ мкВ}_{\text{эф}}$, усилителем (12) (коэффициент усиления — 10) и подавался на осциллограф С1-69 (13). Потенциалы действия регистрировались с экрана осциллографа с помощью фоторегистрирующего устройства ФОР-2 (16) на движущийся фотопленке МЗ-3.

2.2. Методика фиксации напряжения

Ионные токи регистрировали на изолированных полосках миометрия (*Rana ridibunda*). Препарат диаметром 90—130 мкм и длиной 3—5 мм помещали в перфузионную камеру с двойным сахарозным мостиком. Тестирующий отсек камеры шириной 150 мкм перфузировали экспериментальным раствором. Отсек сахарозных мостиков перфузировали раствором сахарозы (250 мМ), приготовленным на бидистиллированной воде. Крайние отсеки заполняли физиологическим раствором.

Для фиксации потенциала и регистрации ионных токов использовали электронную систему СЕЗ-1100, МЕЗ-7410 (Япония).

2.3. Исследуемые вещества

В данной работе исследовали действие новосинтезированного вещества — риодипина (РР-1466), а также известных блокаторов Ca^{2+} -каналов — фенигидина (производных 1,4-дигидропиридина), верапамила (производного фенилалкиламина) и ионов Mn^{2+} . Структурные формулы органических соединений представлены на рис. 2.3.

Риодипин (РР-1644) — 2,6-dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-4-(o-difluoromethoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine (Кастрон и др., 1979), новосинтезированное соединение из группы производных 1,4-дигидропиридина (синтезированный в институте Органического синтеза АН Латвии). Риодипин является одним из новейших гипотензивных веществ с удлиненной эффективностью и сравнительно низкой токсичностью (Кастрон и др., 1982; Kastron et al., 1985; Kimenis et al., 1985). Химическое строение риодипина близко к структуре таких известных блокаторов кальциевых каналов как нифедипин (Kohlhardt et al., 1972; Kohlhardt, Fleckenstein, 1977; Fleckenstein, et al., 1979). Однако, в 4-ом положении кольца дигидропиридина введена 2-дифторметоксифенильная группировка, которая может

придать этому соединению и новые свойства в механизме его действия.

2. Фенигидин (нифедипин, адалат, ВАУ-1040, коринфар)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylic acid dimethyl ester. Фенигидин является известным блокатором Ca^{2+} -каналов из группы производных 1,4-дигидропиридина, специфически блокирующий входящий кальциевый ток (Fleckenstein et al., 1972, 1977; Bayer, Ehara, 1978; VcDonald et al., 1980). На модели аритмий, вызванных $BaCl_2$ (волокна пуркинье собаки) (Danmann, Hoffman, 1980) и $CaCl_2$ (изолированное предсердие крысы) (Cocco et al., 1979) показано, что данное соединение обладает выраженными антиаритмическими свойствами. В клинической практике нифедипин широко используется как гипотензивное и противоангинальное средство (Aoki et al., 1978; Cocco et al., 1979; Ekelund, Oro, 1979). Наряду с расширением кровеносных сосудов нифедипин уменьшает силу сокращения миокарда и употребление им кислорода (Fleckenstein et al., 1977; Nielsen-Kudsk, Askholt, 1981).

Мы исследовали фенигидин — ресинтезированный в институте Органического синтеза АН Латвии (с. в. 346,37).

3. Верапамил. Данное соединение также является специфическим блокатором медленного входящего кальциевого тока (I) в различных возбудимых тканях, включая сердце (Kohlhardt et al., 1972; Kass, Tsien, 1975; Hawrath et al., 1977; Ehara, Kauffmann, 1978; Kohlhardt, Mnich, 1978; Homa, Trautwein, 1978; Pelzer et al., 1982; McDonald et al., 1984a, 1984). Показано, что верапамил обладает негативным инотропным действием (Singh, Vauhan-Williams, 1972; Bayer et al., 1975; Bayer et al., 1977).

В данной работе также применялись следующие вещества: $MnCl_2$ (хч), кристаллический адреналин (фирмы «Serva», ФРГ) или гидрохлорид адреналина (фирмы «Chemapol», Чехословакия); тетродотоксин (фирмы «Sankyo», Япония).

2.4. Способы исследований действия блокаторов кальциевых каналов

Исследования концентрационных зависимостей влияния фенигидина, верапамила и двухвалентных ионов марганца на изучаемые величины проводились следующим образом: стараясь избежать артефактов препарирования, в начале эксперимента регистрировалась механическая и электрическая активность мышечной полоски при постоянной перфузии препарата физиологическим раствором Рингера и постоянном раздражении (0,3 Гц) до установления стационарного уровня (примерно 50—60 мин) исследуемых величин. Замена растворов производилась последовательно, начиная с самых низких концентраций веществ, по следующей схеме: Норма — М — 10^{-9} ,

$M = 10^{-8}$, $M = 10^{-7}$, $M = 10^{-6}$, $M = 10^{-5}$. M — отмывание (исходным физиологическим раствором). Замена растворов проводилась после достижения стационарного уровня силы сокращения при каждой исследуемой концентрации. Регистрация потенциалов действия проводилась во всем диапазоне употребляемых концентраций исследуемых веществ. Для установления более полной картины действия исследуемых блокаторов кальциевых каналов была проверена обратимость действия каждой в отдельности из концентраций исследуемых веществ при отмывании исходным физиологическим раствором.

Исследования действия блокаторов кальциевых каналов в условиях ритмической стимуляции и покоя проводилась при 10^{-8} M концентрации, так как действие данной концентрации органических блокаторов сильнее выражено и является обратимым, а для ионов Mn^{2+} при 1×10^{-4} M концентрации.

Эксперименты проводились параллельно на двух миоэлектрических полосках одного и того же животного из разных рогов: на одном препарате (контрольном) исследовали действие блокатора на силу сокращения и длительность потенциалов действия с последующим отмыванием препарата исходным физиологическим раствором при постоянной ритмической стимуляции (0,3 Гц), на втором препарате исследовалось действие той же концентрации вещества на изучаемые величины и отмывание, но в условиях выключенной ритмической стимуляции. Такого рода экспериментальные исследования проводили следующим образом: после 40—50-минутной перфузии препарата исходным физиологическим раствором Рингера и ритмической стимуляции (0,3 Гц) выключали ритмическую стимуляцию и начинали перфузировать нестимулируемый препарат с раствором, содержащим 10^{-7} M концентрацию исследуемого вещества (блокатора). Время перфузии нестимулируемого препарата равнялось времени выхода на стационарный уровень силы сокращения контрольного препарата (около 60—70 минут). По истечению данного времени включалась ритмическая стимуляция и регистрировалась сила сокращения и длительность потенциалов действия в первую минуту активации и далее до достижения стационарного уровня. В данный момент выключалась ритмическая стимуляция и следовало отмывание препарата исходным физиологическим раствором в условиях покоя. Дальнейший ход эксперимента аналогичен вышеизложенному.

Исследования действия блокаторов кальциевых каналов на фоне адреналина проводились по следующей схеме: после 40—50 минутной перфузии препарата исходным физиологическим раствором Рингера и установления стационарного уровня механической активности мышечной полоски миоэметрия заливался исходный физиологический раствор, содержащий 10^{-5} M концентрацию адреналина (проверялась величина реак-

ции силы сокращения и длительности потенциалов действия на адреналин). После достижения стационарного уровня силы сокращения следовало отмывание препаратов физиологическим раствором (без адреналина) до установления исходного стационарного уровня. Затем заливали физиологический раствор, содержащий необратимо действующую концентрацию органического блокатора (10^{-6} М) или раствор с ионами марганца (в концентрации 2×10^{-3} М или 5×10^{23} М). На фоне необратимо заблокированных кальциевых каналов, активировали силу сокращения адреналином, т. е. заливали физиологический раствор, содержащий 10^{-5} М концентрацию адреналина. Далее исследовали действие блокаторов кальциевых каналов на изучаемые величины, активированные адреналином, т. е. заливали физиологический раствор, содержащий и адреналин (10^{-5} М), и исследуемое вещество (10^{-6} М). В конце экспериментов следовало отмывание препаратов исходным физиологическим раствором.

В отдельных экспериментах, вместо отмывания исходным физиологическим раствором, применяли физиологический раствор, содержащий 10^{-6} М или 10^{-6} М концентрацию ацетилхолина. Также проверялась величина реакции действия ацетилхолина и в норме.

Исследования действия блокаторов кальциевых каналов на фоне гипоксии проводилось при максимально действующей концентрации (10^{-6} М) вещества. Эксперименты проводились по следующей схеме: после часовой перфузии препарата исходным физиологическим раствором и установления стационарного уровня силы сокращения, заливали гипоксический раствор, и после выхода исследуемых величин на стационарный уровень, т. е. на фоне гипоксии заливали физиологический раствор, содержащий 10^{-6} М концентрацию исследуемого вещества. В конце экспериментов следовало 60-минутное отмывание препаратов исходным (кислородосодержащим) физиологическим раствором Рингера.

Кальциевые потенциалы действия получали путем добавления в физиологический раствор 24,5 мМ K^+ (для полной инактивации быстрого входящего натриевого тока) и 10^{-5} М адреналина.

2.5. Обработка результатов

Исследуемые величины, т. е. сила сокращения, длительность ПД и входящий Ca^{2+} -ток, при употребляемой концентрации исследуемых блокаторов кальциевых каналов нормировались по отношению к норме (т. е. исходному уровню) и представлены в процентах.

Полученные результаты обработаны на персональном компьютере «Komodog-64», применяя методы математической статистики.

Среднее квадратическое отклонение вычислено по формуле:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum(x - c)^2}{N-1}} \quad (2.1)$$

где N — число экспериментов.

Погрешность вычислена по формуле:

$$m = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \quad (2.2)$$

Средние данные полученных экспериментальных результатов представлены в форме таблиц.

Достоверность результатов оценивалась по Стьюденту при $p = 0,95$.

Глава III

КОНЦЕНТРАЦИОННЫЕ ЗАВИСИМОСТИ ВЛИЯНИЯ РИОДИПИНА, ВЕРАПАМИЛА И ИОНОВ МАРГАНЦА НА ВЕЛИЧИНУ СИЛЫ СОКРАЩЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ МИОМЕТРИЯ СРОКА РОДОВ МЫШИ W1STAR

Основную роль в сопряжении возбуждения и сокращения миометрия играют ионы кальция, проходящие через кальциевые каналы сарколеммы (Langer, 1980b, Лангер и др., 1981; Dresdner, Kline, 1985; Vaughan-Jones, 1986). Блокаторы кальциевых каналов представляющие собой гетерогенную группу соединений, обладают общим свойством угнетать входящий кальциевый ток и сократительную активность миометрия (Костюк, Lohhardt, Fleckenstein, 1977; Bayer, Ehara, 1978; Lee, Tsien, 1983; Nayler, 1983; Katz et al., 1985; Hume, 1985).

Можно предположить, что реакция блокирования кальциевого канала происходит по следующей схеме:



где B — концентрация блокатора, R — число взаимодействующих с блокатором рецепторов, n — число молекул блокатора взаимодействующих с рецептором, k_1 и k_2 — константы скоростей ассоциации и диссоциации, BnR — комплекс блокатора с рецептором (Payet et al., 1980b).

Тогда концентрация комплекса BnR определяется соотношением:

$$[BnR] = R_0 \frac{[B]^n}{[K]^n + [B]}, \quad (3.2)$$

где R_0 — общее число рецепторов, $k = k_2/k_1$ — константа диссоциации комплекса, или $K = K_{0.5}$ ($K_{0.5}$ — соответствует концентрации блокатора, при которой достигается 50% подавляющий эффект).

Если допустить, что нормированная величина силы сокращения (P/P_0) пропорциональна количеству свободных рецепторов, то получим уравнение Хилла:

$$\frac{P}{P_0} = \frac{1}{1 + [B/K]^n} \quad (3.3)$$

где P — сила сокращения при данной концентрации блокатора; P_0 — сила сокращения в отсутствии блокатора.

Таким образом, действие фармакологического вещества можно охарактеризовать двумя константами $K_{0.5}$ и n , для оп-

ределения которых следует установить зависимость P/P_0 от концентрации блокатора.

3.1. Действие производных 1,4-дигидропиридина (риодипина, фенигидина) на электромеханическую активность

Для определения эффективности подавляющего действия производных 1,4-дигидропиридина (риодипина, фенигидина) исследовали кинетики изменения силы сокращений в широком диапазоне концентраций данных веществ, начиная с самых низких концентраций, т. е. 10^{-9} М и кончая 10^{-5} М.

Характерный пример действия последовательного увеличения внешних концентраций риодипина на силу сокращения и длительность потенциалов действия миометрия приведен на рис. 3.1.

Как видно из приведенного примера, раствор с 10^{-9} М концентрацией риодипина в течении 30 минут привел силу сокращения к новому стационарному уровню, который на 11% ниже исходного. Длительность потенциалов действия при этом укоротилось на 5% (рис. 3.1, Б, б). При действии 10^{-8} М концентрации исследуемого вещества в течении 50 минут сила сокращения и длительность потенциалов действия практически не изменились (в пределах 5%). Последующие концентрации риодипина сильнее уменьшили силу сокращения и длительность ПД, т. е. соответственно при 10^{-7} М — на 43% и 20%, при 10^{-6} М — на 79% и 29%, при 10^{-5} М — на 96% и 50%. В некоторых экспериментах при действии 10^{-5} М концентрации риодипина получено практически полное подавление силы сокращения, т. е. на 100%. При действии концентрации блокатора, максимально блокирующей силу сокращения, длительность потенциалов действия сузилась только на 50%. Отмывание препарата исходным физиологическим раствором не восстановило ни силы сокращения; ни длительности потенциалов действия. Аналогичный характер действия риодипина зарегистрирован в 5 экспериментах, средние данные которых приведены в таблице 3.1.

Исследуя характер действия каждой в отдельности из исследованных концентраций на силу сокращения и длительность потенциалов миометрия, установлено, что концентрации 10^{-9} М, 10^{-8} М, 10^{-7} М, 10^{-6} М действовали обратимо, т. е. и сила сокращения, и длительность потенциалов действия восстанавливались при отмывании исходным физиологическим раствором Рингера, а концентрации 10^{-5} М действовала необратимо.

Аналогичным образом исследовано действие фенигидина на электромеханическую активность миометрия.

На рис. 3.2 приведена кинетика изменения силы сокращения и длительности потенциалов миометрия при последова-

Таблица 3.1

Действие риодипина, фенигидина, верапамила на силу сокращения и длительность потенциалов действия миомерия

| Исследуемые вещества | Концентрации веществ (М) | | | | |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 10^{-9} | 10^{-8} | 10^{-7} | 10^{-6} | 10^{-5} |
| Риодипин | | | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | $89,70 \pm 2,5$ | $83,52 \pm 3,4$ | $62,13 \pm 4,1$ | $23,32 \pm 3,4$ | $5,29 \pm 1,8$ |
| $T/T_0 \pm m$ | $94,37 \pm 2,0$ ($N = 6$) | $89,86 \pm 4,6$ $N = 6$) | $79,03 \pm 6,5$ ($N = 6$) | $61,64 \pm 6,0$ ($N = 7$) | $52,79 \pm 5,3$ ($N = 7$) |
| Фенигидин | | | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | $89,20 \pm 1,7$ | $85,22 \pm 2,2$ | $69,90 \pm 4,0$ | $26,73 \pm 4,1$ | $8,99 \pm 3,6$ |
| $T/T_0 \pm m$ | $92,87 \pm 2,7$ ($N = 7$) | $90,79 \pm 1,9$ ($N = 7$) | $84,63 \pm 2,4$ ($N = 7$) | $65,91 \pm 5,0$ ($N = 8$) | $57,20 \pm 7,6$ ($N = 7$) |
| Верапамил | | | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | $97,80 \pm 2,7$ | $94,74 \pm 5,8$ | $88,48 \pm 4,2$ | $75,57 \pm 4,9$ | $10,63 \pm 2,8$ |
| $T/T_0 \pm m$ | $97,58 \pm 1,8$ ($N = 5$) | $94,18 \pm 2,0$ ($N = 5$) | $92,75 \pm 4,5$ ($N = 5$) | $42,98 \pm 3,1$ ($N = 5$) | $59,91 \pm 6,4$ ($N = 5$) |

Примечания: сила сокращения (P) и длительность ПД (T) представлены в процентах к исходному уровню, $p = 0,95$; N — число экспериментов; m — погрешность.

тельно увеличивающихся внешних концентрациях фенигидина. Из приведенного примера видно, что характер действия фенигидина похож на вышеизложенное действие последовательно увеличивающихся внешних концентраций риодипина, т. е. в сравнительно низком диапазоне исследованных концентраций сила сокращения и длительность потенциалов действия уменьшались лишь незначительно (в пределах 10—15%) и, только начиная с действия 10^{-7} М концентрации фенигидина, наблюдалось более сильное подавление исследуемых величин; практически до полного подавления (в некоторых экспериментах) силы сокращения при действии 10^{-5} М концентрации. Длительность ПД при данной концентрации блокатора укоротилась на 43% относительно исходной величины. Последующее отмывание препарата исходным физиологическим раствором, как и в случае с риодипином, не восстановило ни силы сокращения, ни длительности потенциалов действия. Аналогичное действие фенигидина зарегистрировано в 7 экспериментальных исследованиях (средние данные приведены в таблице 3.1).

Исследуя характер действия каждой в отдельности из исследованных концентраций, — каждая из 3 экспериментов, — дополнительно установлено, что все концентрации данного соединения, за исключением 10^{-5} М, действовали обратимо, т. е. при отмывании препаратов исходным физиологическим раство-

ром исследуемые величины практически достигли своей исходной величины (как и в норме).

3.2. Действие верапамила и ионов Mn^{2+} на электромеханическую активность миометрия

На рис. 3.3 приведена кинетика изменения силы сокращения и длительности потенциалов действия миометрия при последовательно увеличивающихся внешних концентрациях верапамила. Из приведенного примера видно, что при действии данного блокатора кальциевых каналов из группы производных фенилалкиламинов, в диапазоне концентраций 10^{-9} М— 10^{-7} М ни сила сокращения, ни длительность потенциалов действия практически не подавлялись (в пределах 5%). Только в диапазоне сравнительно высоких концентраций наблюдалось более сильное подавление исследуемых величин, т. е. начиная с 10^{-8} М концентрации исследуемого вещества, сила сокращения и длительность ПД подавлялись на 35% и 20% (рис. 3.4, Д, д), а при 10^{-5} М — соответственно на 80% и 40% (рис. 3.4, Е, е). Установленные величины (после действий М концентрации верапамила) при отмывании исходным 10^{-6} физиологическим раствором не восстановились. Аналогичный характер действия зарегистрирован в 5 экспериментах, средние данные которых приведены в таблице 3.1.

Исследуя характер действия каждой в отдельности из концентраций верапамила, установлено, что концентрации 10^{-9} М, 10^{-8} М, 10^{-7} М и 10^{-6} М действовали обратимо. Действие 10^{-5} М концентрации верапамила являлось необратимым.

Для определения эффективности блокирующего действия ионов марганца исследовали кинетики изменения силы сокращения и длительности потенциалов действия в диапазоне концентраций 10^{-5} М— 10^{-2} М. На рис. 3.4 приведена кинетика изменения исследуемых величин миометрия при последовательно увеличивающихся внешних концентрациях ионов марганца. Из приведенного примера видно, что характер действия ионов марганца аналогичен действию вышеописанным органическим блокаторам кальциевых каналов. В диапазоне сравнительно низких концентраций (10^{-5} М— 10^{-4} М) сила сокращения и длительность ПД уменьшались лишь незначительно (в пределах 5%), а более сильное подавление силы сокращения и длительности потенциалов действия происходило при действиях 10^{-3} М и 5×10^{-3} М концентраций. Практически полное подавление силы сокращения вызывалось действием 10^{-2} М концентрацией ионов Mn^{2+} . В приведенном примере данная концентрация ионов Mn^{2+} уменьшила силу сокращения на 99%, а длительность потенциалов действия укоротила на 80%. Отмывание препарата исходным физиологическим раствором вос-

становило силу сокращения и длительность ПД практически до исходной величины (рис. 3.5, 3, з).

Аналогичный характер действия зарегистрирован в 6-ти экспериментах, средние данные которых приведены в таблице 3.2.

Исследуя характер действия каждой в отдельности концентраций ионов марганца на силу сокращения и длительность потенциалов действия миомерия, установлено, что все концентрации (10^{-6} М, 10^{-4} М, 10^{-3} М, 2×10^{-3} М, 5×10^{-3} М и 10^{-2} М) ионов марганца действовали обратимо, т. е. и сила сокращения, и длительность ПД при отмывании исходным физиологическим раствором восстанавливались практически до исходной величины.

Таблица 3.2

Действие ионов марганца на силу сокращения и длительность потенциалов действия миомерия

| Mn ²⁺ | Концентрации вещества (М) | | | | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 10^{-5} | 10^{-4} | 10^{-3} | 5×10^{-3} | 2×10^{-3} | 10^{-2} |
| T/T ₀ ± m | 94,8 ± 4,1 | 93,0 ± 5,8 | 60,1 ± 6,8 | 30,3 ± 9,2 | 7,2 ± 4,6 | 0,7 ± 0,5 |
| P/P ₀ ± m | 88,3 ± 5,3 (N=6) | 85,1 ± 8,6 (N=6) | 83,0 ± 9,8 (N=6) | 76,3 ± 9,9 (N=6) | 33,5 ± 8,5 (N=5) | 17,9 ± 4,9 (N=5) |

Примечание: обозначения соответствуют табл. 3.1.

На рис. 3.5 приведены концентрационные зависимости* стационарных значений силы сокращения миомерия от внешних концентраций рниодипина (средние данные 6 экспериментов), фенигидина (средние данные 7 экспериментов), верапамила (средние данные 5 экспериментов) и ионов марганца (средние данные 6 экспериментов), соответственно кривые 1, 2, 3, 4, 5. Точки соответствуют экспериментально установленным средним значениям силы сокращения, сплошные кривые проведены согласно уравнению (3.3) с соответствующими константами K_{0,5} и n (см. табл. 3.3).

Таблица 3.3

Установленные константы для исследованных блокаторов Ca²⁺-каналов

| Вещество | K _{0,5} | n |
|------------------|------------------------|------|
| Рниодипин | $1,0 \times 10^{-7}$ М | 0,55 |
| Фенигидин | $2,0 \times 10^{-7}$ М | 0,48 |
| Верапамил | $8,7 \times 10^{-7}$ М | 0,62 |
| Mn ²⁺ | $7,0 \times 10^{-4}$ М | 1,07 |

На рис. 3.6 приведена зависимость между изменением силы сокращения и длительности потенциалов действия (измеренной после достижения стационарных уровней силы сокра-

щения) при различных концентрациях риодипина, фенигидина, верапамила и магния, соответственно кривые 1, 2, 3, 4. Из приведенного примера видно, что длительность действия и сила сокращения при различных концентрациях органических блокаторов кальциевых каналов связаны прямолинейной зависимостью (экспериментальные результаты приведены в табл. 3.4). Однако, при различных концентрациях ионов марганца, данная зависимость не являлась линейной: в интервале концентраций, подавляющих силу сокращения около 50%, длительность потенциалов действия практически не изменилась относительно исходной величины, а при полной блокаде силы сокращения длительность ПД составляла лишь 17% от своей начальной величины в норме.

3.3. Обсуждение результатов

Исследования действия новосинтезированного вещества риодипина (РР-1466, риосидин, форидон) и известных блокаторов кальциевых каналов фенигидина (нифедипин, ВАУ-1040, адалат, коринфар), а также верапамила и двухвалентных ионов марганца, на электромеханическую активность мышечной полоски миометрия срока родов мыши Wistar показали, что в сравнительно низком диапазоне концентраций риодипин и фенигидин (10^{-9} М — 10^{-8} М) и верапамил (10^{-9} М — 10^{-7} М) и ионы марганца (10^{-5} М — 10^{-4} М) уменьшали силу сокращения и длительность ПД лишь незначительно, т. е. в пределах 10—15%. Надо отметить, что концентрации 10^{-8} М для риодипина и фенигидина, 10^{-7} М для верапамила, 10^{-4} М для ионов марганца являлись концентрациями, при которых как сила сокращения, так и длительность потенциалов действия практически не менялись относительно предыдущей (10^{-9} М) концентрации (в пределах 5%) (см. средние данные, приведенные в таблицах 3.1 и 3.2).

Более сильное подавление силы сокращения и длительности ПД наблюдалось при действии 10^{-7} М концентрации риодипина и фенигидина, 10^{-6} М верапамила и 10^{-3} М ионов марганца.

В диапазоне концентраций 10^{-6} М — 10^{-5} М исследованных органических соединений и при 10^{-2} М концентрации ионов Mn^{2+} наблюдалось сильное уменьшение силы сокращения и укорочение длительности потенциалов действия. В некоторых экспериментальных исследованиях при действии 10^{-5} М концентрации органических блокаторов кальциевых каналов получено практически полное подавление силы сокращения, как в то время длительность потенциалов действия при данной концентрации исследуемых веществ укоротилась примерно на 50% (см. данные, приведенные в табл. 3.1).

Таблица 3.4

Изменение силы сокращения и длительности потенциалов действия при различных концентрациях
риодипина, фенигидина, верапамила

| Исследуемые вещества | Исследуемые концентрации | | | | |
|----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 10^{-9} М | 10^{-6} М | 10^{-7} М | 10^{-8} М | 10^{-5} М |
| Риодипин | | | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | $0,897 \pm 0,025$ | $0,835 \pm 0,034$ | $0,621 \pm 0,041$ | $0,233 \pm 0,034$ | $0,053 \pm 0,018$ |
| $T/T_0 \pm m$ | $0,943 \pm 0,020$ | $0,898 \pm 0,046$ | $0,790 \pm 0,065$ | $0,616 \pm 0,060$ | $0,527 \pm 0,053$ |
| $2,05(T/T_0 - 0,50)$ | 0,908 | 0,816 | 0,595 | 0,237 | 0,055 |
| Фенигидин | | | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | $0,892 \pm 0,017$ | $0,852 \pm 0,022$ | $0,699 \pm 0,040$ | $0,267 \pm 0,041$ | $0,089 \pm 0,036$ |
| $T/T_0 \pm m$ | $0,928 \pm 0,027$ | $0,907 \pm 0,19$ | $0,846 \pm 0,024$ | $0,659 \pm 0,050$ | $0,572 \pm 0,076$ |
| $2,2(T/T_0 - 0,538)$ | 0,858 | 0,812 | 0,677 | 0,266 | 0,075 |
| Верапамил | | | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | $0,978 \pm 0,027$ | $0,947 \pm 0,058$ | $0,884 \pm 0,042$ | $0,429 \pm 0,031$ | $0,106 \pm 0,028$ |
| $T/T_0 \pm m$ | $0,975 \pm 0,018$ | $0,941 \pm 0,020$ | $0,927 \pm 0,045$ | $0,755 \pm 0,049$ | $0,599 \pm 0,064$ |
| $2,3(T/T_0 - 0,544)$ | 0,970 | 0,890 | 0,858 | 0,462 | 0,104 |

Исследуя характер действия каждой в отдельности из концентраций исследованных органических блокаторов кальциевых каналов, а также двухвалентных ионов Mn^{2+} на силу сокращения и длительность потенциалов действия миомерия срока родов, установлено, что концентрации 10^{-3} М, 10^{-3} М, 10^{-6} М риодипина, фенигидина и верапамила действовали обратимо, а 10^{-5} М — необратимо. Действие ионов марганца было обратимым во всем исследованном диапазоне концентраций (10^{-5} М — 10^{-2} М).

Полученные результаты свидетельствуют, что концентрационные зависимости (см. рис. 3.6) влияния исследованных веществ на силу сокращения подчинялись уравнению Хилла, с соответствующими константами $K_{0,5}$ и n (см. табл. 3.3). Согласно величине $K_{0,5}$, исследованные вещества можно располагать в следующий ряд эффективности блокирования: риодипин > фенигидин > верапамил > Mn^{2+} .

Нами установленная константа диссоциации фенигидина (нифедипина) близка по своему значению константам, полученным другими исследователями на различных экспериментальных объектах (соответственно Bayet, Ehara, 1978; Mannheld et al., 1982). Константы диссоциации нифедипина, установленные другими исследователями, по своему значению более далеки от вышеуказанных констант диссоциации: для силы сокращения изолированной папиллярной мышцы морской свинки $K_{0,5}$ составляет 3×10^{-3} М (Fleckenstein, 1985), миокардиальных клеток куриных эмбрионов — $2,8 \times 10^{-8}$ М (Barry et al., 1985) и для входящего кальциевого тока изолированной папиллярной мышцы кошки — $1,4 \times 10^{-7}$ М (Kohlhardt, Fleckenstein, 1977).

Нами установленная константа диссоциации верапамила также близка по своему значению константам, полученным другими исследователями на различных экспериментальных объектах: для входящего кальциевого тока изолированной папиллярной мышцы кошки $K_{0,5}$ составляет $1,26 \times 10^{-6}$ М (Mannheld et al., 1982), изолированной трабекулы морской свинки — 3×10^{-7} М (Htscheler et al., 1982), трабекулы желудочка сердца крысы — $3,6 \times 10^{-6}$ М (Payet et al., 1980b), одиночных клетках предсердия лягушки — $3,7 \times 10^{-7}$ М (Hume, 1985). Согласно экспериментальным данным Hatae (1986) $K_{0,5}$ нифедипина для входящего Ca^{2+} -тока мышечных полосках составляет 3×10^{-7} М.

Установленная нами величина $K_{0,5}$ для ионов марганца, практически совпадает с установленной Payet et al. (1980b) при измерениях Ca^{2+} -тока методом фиксации.

Величина константы n , согласно Payet et al. (1980b) обозначает число молекул блокатора взаимодействующих с рецептором. Согласно нашим экспериментальным данным, установ-

ленный параметр n , видимо, также позволяет предположить, что для органических блокаторов кальциевых каналов 1 молекула блокатора взаимодействует с двумя рецепторами плазматической мембраны, а для ионов марганца n равно 1. Это позволяет предположить, что одна молекула блокатора взаимодействует с одним рецептором плазматической мембраны.

Полученные нами значения n для исследованных блокаторов кальциевых каналов, отличаются от n , установленных другими исследователями.

Длительность потенциалов действия, измеренная нами во всем диапазоне концентраций исследованных соединений, уменьшалась (см. рис. 3.7).

Это подтверждают данные, полученные на различных экспериментальных объектах, по действию исследованных веществ на входящий Ca^{2+} -ток через Ca^{2+} -каналы сарколеммы (Bayer, Ehara, 1978; Span, Fleckenstein, 1980; Fleckenstein, 1985; Herbonne et al., 1985).

Согласно нашим экспериментальным данным, видно, что существует прямолинейная зависимость между изменением данных величин. Надо отметить, что при максимально блокирующей силе сокращения концентрации исследованных органических блокаторов кальциевых каналов (10^{-6} М), максимальное уменьшение длительности потенциалов действия составляло около 50% относительно исходной величины.

Исходя из наших экспериментальных данных, приведенных в таблице 3.4, прямолинейную зависимость на рис. 3.7 можно выразить так:

$$\frac{P}{P_0} = K \frac{T - T^0}{T_0} \quad (3.4)$$

где P — сила сокращения при данной концентрации блокатора, P_0 — сила сокращения в норме (исходных условиях), T — длительность ПД при соответствующей концентрации органического блокатора, T^0 — длительность ПД при полной блокаде кальциевых каналов (т. е. часть плато ПД, не зависящая от входящего кальциевого тока), T_0 — длительность ПД в отсутствии блокатора, k — константа. Для исследованных органических блокаторов кальциевых каналов k соответственно равна: для риодипина — 2,05 ($T^0/T_0 = 0,50$), фенигидина — 2,2 ($T^0/T_0 = 0,538$), верапамила — 2,3 ($T^0/T_0 = 0,55$).

Длительность потенциалов действия можно представить как сумму двух частей:

$$T_0 = T^0 - T^{\text{Ca}} \quad (3.5)$$

где T^{Ca} — компонент длительности потенциала действия, определяемый кальциевым током (см. рис. 3.7).

Вставив значения T и T_0 , выраженные через составляющие, получаем:

$$B = c \cdot \Delta T$$

(3.6)

где B — блокирование силы сокращения (т. е. P/P_0)

$$\Delta T = T - T^0, c = k/T^0.$$

Из уравнения 3.6 следует, что изменение силы сокращения при различных концентрациях органических блокаторов прямо пропорциональна изменению той части длительности ПД, которая управляется входящим кальциевым током ($T - T^0$) (см. рис. 3.7).

Исследования зависимости между изменением силы сокращения и длительности потенциалов действия при различных концентрациях ионов марганца показали отсутствие прямолинейной зависимости: двухфазное изменение длительности ПД, но на папиллярной мышце кролика при различных концентрациях ионов марганца наблюдали и другие исследователи (Takeya, Veiter, 1972).

Таким образом, сравнительные исследования действия известных блокаторов кальциевых каналов, а также исследования новосинтезированного отечественного препарата (из группы производных 1,4-дигидропиридина) — риодипина, показали, что по своей блокирующей эффективности риодипин не только не уступает известным блокаторам кальциевых каналов, но и является наиболее эффективным соединением в целом ряду нами исследованных веществ. Полученные экспериментальные результаты позволили отнести риодипин к группе наиболее эффективных блокаторов кальциевых каналов, т. е. к группе «А» по Флекенштейну (1971, 1981, 1983, 1985).

Глава IV

ВЛИЯНИЕ РИОДИПИНА, ФЕНИГИДИНА, ВЕРАПАМИЛА И ИОНОВ МАРГАНЦА НА СИЛУ СОКРАЩЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПОТЕНЦИАЛОВ ПРИ РИТМИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ И В ПОКОЕ

В настоящее время показано, что степень подавления кальциевого тока и силы сокращения отдельными блокаторами зависит от частоты раздражения (Bayer, Ehaga, 1978; McDonald et al., 1980, 1984; Watanabe et al., 1981; Harbonne et al., 1985; Baumann, 1976). Это позволяет предположить, что эффективность действия некоторых блокаторов кальциевых каналов зависит не только от их химического строения, но также и от функционального состояния каналов (открытие, закрытие).

Исследования зависимости блокирующего действия фармакологически активных веществ от наличия и частоты стимуляции являются целесообразными для выяснения механизма взаимодействия их с кальциевым каналом. Поэтому мы про-

дели сравнительные исследования действия целого ряда блокаторов кальциевых каналов — фенигидина, верапамила, ионов марганца и новосинтезированного вещества риодипина на силу сокращения и длительность потенциалов действия, а также исследуя процесс деблокирования при отмывании исходным физиологическим раствором в условиях ритмической стимуляции (0,3 Гц) и в покое.

4.1. Действие производных 1,4-дигидропиридина (риодипина и фенигидина) на электромеханическую активность миомерия в условиях ритмической стимуляции и в покое

Исследовалось действие 10^{-6} М концентрации риодипина, фенигидина, так как блокирующее действие данной концентрации хорошо выражено и являлось обратимой. Время нестимулируемого препарата равнялось времени выхода силы сокращения на стационарный уровень стимулированного препарата.

Как видно на рис. 4.1 А, риодипин (10^{-6} М) в течение 60-минут ритмической стимуляции подавил силу сокращения миомеральной полоски на 81,8% (кривая 1), а длительность ПД — на 28,8% по сравнению с нормой (исходным уровнем) (рис. 4.1, б). В условиях выключенной стимуляции в течение 70 минут та же концентрация риодипина практически полностью подавила силу сокращения (кривая 2), а длительность потенциалов действия укоротила на 35,5 (рис. 4.1, г). Это хорошо видно в первые минуты после включения ритмической стимуляции. Спустя 20 минут включенной стимуляции сила сокращения второго препарата достигла уровня контрольной полоски.

На рис. 4.1 Б приведено восстановление силы сокращения при отмывании препаратов исходным физиологическим раствором в условиях ритмической стимуляции (кривая 1') и покоя (кривая 2'). В контрольном эксперименте сила сокращения после 60-минутного отмывания исходным физиологическим раствором, не содержащим риодипин, восстанавливалась до 72,7% (кривая 1'), а длительность ПД — до 75,6% (рис. 4.1, д). За это же время отмывания второго препарата (нестимулированного) сила сокращения и длительность потенциалов действия не восстанавливалась, и только после включения ритмической стимуляции начинали увеличиваться, т. е. спустя 20 минут достигли 50% восстановления силы сокращения мышечной полоски миомерия (кривая 2, ж), а после 60 минут достигли уровня контрольного препарата. Данные, полученные в 5 экспериментах, качественно не различались. В таблицах 1 и 2 (см. приложение) приведены экспериментальные данные остальных экспериментов с блокирующим действием риодипина

(10^{-6} М) и деблокированием на мышечных полосках миометрии в условиях ритмической стимуляции и в покое.

Аналогичное действие получено и при исследовании в данных экспериментальных условиях действия фенигидина (10^{-6} М).

Как видно из приведенного примера на рис. 4.2 А фенигидин (10^{-6} М) при ритмической стимуляции в течении 80 минут уменьшил силу сокращения мышечной полоски на 90% (кривая 1) и при этом значении вышел на стационарный уровень. Длительность потенциалов действия за это же время при данной концентрации исследуемого вещества укоротилась на 30% по сравнению с нормой, т. е. исходным уровнем (рис. 4.2, б). В условиях выключенной ритмической стимуляции, в течении 80 минут, та же концентрация фенигидина полностью подавила силу сокращения (кривая 2), а длительность ПД укоротила на 38% (рис. 4.2, г). Так же, как и в случае с ридипином, после 20-минутной ритмической стимуляции сила сокращения второго препарата достигла уровня контрольного препарата.

На рис. 4.2 Б приведено восстановление силы сокращения при отмывании препаратов исходным физиологическим раствором в условиях ритмической стимуляции (кривая 1) и покоя (кривая 2). В контрольном эксперименте сила сокращения в течение 80-минутного отмывания исходным физиологическим раствором восстановилась на 45%, а в то же время на нестимулируемом препарате сила сокращения не восстановилась (кривая 2). Восстановление силы сокращения начиналось лишь спустя 5 минут ритмической стимуляции и достигла уровня контрольного препарата после 80-минутной стимуляции. Длительность потенциалов действия тоже лучше восстанавливалась в условиях ритмической стимуляции (рис. 4.2, е).

Аналогичный характер действия фенигидина (10^{-6} М) зарегистрирован и в остальных 5 экспериментах, кинетики блокирования и деблокирования которых приведены в таблицах 3 и 4 (см. приложение).

4.2. Действие верапамила и ионов марганца на электромеханическую активность миометрии при ритмической стимуляции и в покое

Исследования блокирующего действия верапамила (10^{-6} М) (7 экспериментов) и ионов марганца (2×10^{-3} М) (4 эксперимента) показали подавление силы сокращения и укорочение длительности потенциалов действия.

На рис. 4.3 А приведена кинетика блокирования силы сокращения миометрии при действии 10^{-6} М верапамила в условиях ритмической стимуляции (кривая 1) и в покое (кривая 2). Из приведенного примера видно, что блокирующая способность более выражена при ритмической стимуляции (кривая 1), нежели в условиях покоя (кривая 2). Данные, полученные в ос-

тальных экспериментах, качественно не различались и приведены в таблице 6 (см. приложение).

Аналогичный характер действия получен и в экспериментальных исследованиях с ионами марганца (2×10^{-3} М), характерный пример которого приведен на рис. 4.4. Как видно из приведенного примера, сила сокращения мышечной полоски миометрия на контрольном препарате (кривая 1) уменьшилась в течении 20 минут на 92%, а длительность ПД — на 67% (рис. 4.4, б). Кривая 2 на рис. 4.4 А показывает силу сокращения нестимулируемой полоски. Видно, что после включения стимуляции, в первые минуты сила сокращения практически не уменьшилась, и только при ритмической стимуляции стала уменьшаться, а в течении 20 минут вышла на новый стационарный уровень, который приблизительно такой же, как и на контрольном препарате. Длительность потенциалов действия в момент включения стимуляции составляла 100% (рис. 4.5, в) и только при ритмической стимуляции укоротилась на 60% (рис. 4.5, г). Аналогичный характер действия зарегистрирован во всех 4 экспериментах (см. приложение, табл. 8).

Восстановление исследуемых величин при отмывании исходным физиологическим раствором Рингера верапамила, в примененном режиме стимуляции, не выявилось. Как видно из приведенного примера на рис. 4.4Б (кривая 1 и кривая 2) сила сокращения и длительность ПД, как при ритмической стимуляции, так и в условиях покоя, остановились практически до одинакового уровня на обоих препаратах в один и тот же отрезок времени. Данные, полученные в 7 экспериментах, качественно не различались. Кинетики деблокирования остальных 6 экспериментов при отмывании исходным физиологическим раствором приведены в таблице 7 (см. приложение).

Восстановление исследуемых величин при отмывании исходным физиологическим раствором от ионов марганца лучше происходило в условиях покоя. В применяемом режиме стимуляции (0,3 Гц) отмывание после действия 2×10^{-3} М концентрации ионов марганца происходило более медленно (рис. 4.5Б), чем на нестимулируемом препарате, где в момент включения стимуляции (после часовой перфузии препарата исходным физиологическим раствором в условиях покоя) сила сокращения восстановилась до 130% и в течение 15 минут вышла на стационарный уровень, и длительность потенциалов действия быстрее восстановилась в условиях покоя (рис. 4.5, е). Аналогичный характер действия получен и во всех остальных экспериментах.

4.3. Обсуждение результатов

Наши экспериментальные исследования показали, что новосинтезированный блокатор кальциевых каналов — риодипин,

а также фенигидин (при действии 10^{-6} М концентрации) подавляли силу сокращения и укорачивали длительность потенциалов действия мышечной полоски миометрия практически одинаково эффективно, как в покое, так и при исследуемом режиме стимуляции (0,3 Гц). Но эффективность блокирования в отдельных случаях была более выражена в условиях покоя.

Восстановление же исследуемых величин при отмывании от риодипина или от фенигидина исходным физиологическим раствором происходило более эффективно при раздражении.

Согласно нашим экспериментальным данным, верапамил и ионы марганца подавляли силу сокращения и укорачивали длительность потенциалов действия эффективнее при ритмической стимуляции, нежели в условиях покоя. Восстановление этих величин при отмывании исходным физиологическим раствором верапамила, как в условиях покоя, так и при ритмической стимуляции протекала практически одинаково, а для ионов марганца восстановление лучше происходило в условиях покоя.

Так как величина силы сокращения и длительности ПД миометрия в значительной степени коррелирует с величиной входящего кальциевого тока (Ногачкова, Vassort, 1979), то наши данные свидетельствуют, что эффективность блокирования миометрия риодипином и фенигидином не зависит от состояния кальциевых каналов (открытые или закрытые). Блокирующее действие верапамила Mn^{2+} проявлялось эффективнее при открытых кальциевых каналах.

Это было проверено на *полосках миометрия* мышки при регистрации входящего кальциевого тока (I_{Ca}) в условиях фиксации напряжения при помощи двойного сахарозного мостика. Выявлено, что риодипин (10^{-6} М) в условиях заблокированного натриевого тока тетродотоксином (10^{-8} М), подавлял кальциевый ток и в отсутствии стимуляции, т. е. когда Ca^{2+} -каналы закрыты, а блокирование кальциевого тока верапамилем происходило только при ритмической стимуляции, т. е. когда Ca^{2+} -каналы открыты.

Из этого видно, что наши экспериментальные исследования электромеханической активности *миометрия* в условиях ритмической стимуляции и в условиях покоя хорошо согласуются с данными, полученными с помощью «voltage clamp» метода.

Наши экспериментальные данные, полученные при исследовании действия блокаторов кальциевых каналов в условиях ритмической стимуляции и в покое, коррелируют с результатами, полученными другими исследователями на различных экспериментальных объектах. Так, например, показано, что эффективность блокирования медленного входящего Ca^{2+} -тока, длительности потенциалов действия и силы сокращения, нифедипином не зависило от частоты стимуляции. (Bayer et al.,

1977; Bayer, Ehara, 1978; Ehara, Kaufmann, 1978), где авторы сделали вывод, что нифедипин связывается с покоящимися (закрытыми) Ca^{2+} -канала и стабилизирует их в этом состоянии. Независимое действие нифедипина от частоты стимуляции продемонстрировано и на препаратах изолированной сосочковой мышце хорька, сокращавшейся изотонически и изометрически (Chocrpell et al., 1985). Ле⁺ и Сперелакис (1983) выделили два компонента в действии нифедипина на медленные кальциевые потенциалы культуры клеток эмбриона цыпленка: («use (frequency) — dependent», т. е. эффективность действия нифедипина больше выражена при высоких частотах стимуляции, и «use-independent» компонента, показывающая блокирующую способность нифедипина в условиях покоя.

Другие исследователи при исследовании блокирования Ca^{2+} -каналов также показали, что оно являлось «частотно-зависимым», т. е. зависило от того подвергался ли препарат периодической деполяризации или нет, и «потенциал-зависимым» (Ehara, Laufmann, 1978; MacDonald et al., 1980, 1984; Tung, Morad, 1983). Гиперполяризация мембраны в значительной степени восстанавливала заблокированный при ритмической деполяризации кальциевый ток (Ehara, Kaufmann, 1978; Trautwein et al., 1983; Kanaya et al., 1984; MacDonald et al., 1984b).

При исследовании действия верапамила на «медленный» входящий кальциевый ток методом фиксации напряжения (MacDonald et al., 1980), обнаружено, что блокирование кальциевых каналов верапамила происходило при открытых, а деблокирование — при закрытых (при гиперполяризованных) кальциевых каналах. На том же объекте показано, что блокада «медленного» входящего Ca^{2+} -тока усиливалась с повышением частоты стимуляции, а деблокирование верапамила происходило тем быстрее, чем отрицательнее потенциал.

Таким образом, наши данные позволяют разделить исследованные блокаторы кальциевых каналов на две группы: 1) соединения, подавляющие силу сокращения и длительность ПД, как при ритмической стимуляции, так и в условиях покоя (риодипин, фенитидин), и 2) соединения, блокирующая способность которых более выражена при ритмической стимуляции миометрия (верапамил и ионы марганца).

ДЕЙСТВИЕ РИОДИПИНА, ФЕНИГИДИНА, ВЕРАПАМИЛА И ИОНОВ Mn^{2+} НА СИЛУ СОКРАЩЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ МИОМЕТРИЯ НА ФОНЕ АДРЕНАЛИНА

В настоящее время появляется все больше данных о том, что транспорт Ca^{2+} через Ca^{2+} -каналы контролируется не только мембранным потенциалом, но и β -адренергическими агонистами через реакции цАМФ-зависимого фосфорилирования. Известно, что катехоламины и другие β -адренергические агонисты увеличивают силу и частоту сокращения, т. е. вызывают положительный инотропный и хронотропный эффект.

В экспериментальных исследованиях показано, что вызванное катехоламинами увеличение силы сокращения миомерия обусловлено ростом кальциевого тока (Morad, Rollet, 1972; Reuter, 1974; Reuter, Scholz, 1977; Noma et al., 1980) и внутриклеточной концентрации цАМФ (Entman, 1974, 1979; Tsien, 1977; Drummond, Severson, 1979; Daugherty, Woodward, 1981). Предполагается, что увеличение входящего кальциевого тока и силы сокращения в основном обусловлено появлением новых кальциевых каналов, число которых пропорционально уровню цАМФ (Sperelakis, Schneider, 1976; Reuter, Scholz, 1977). Кинетика кальциевого тока через данные каналы не отличается от кинетики тока в норме (Reuter, Scholz, 1977). Пришли к заключению, что активированные катехоламинами Ca^{2+} -каналы по своим свойствам идентичны Ca^{2+} -каналам в норме. В связи с этим интересно было проследить: одинакова ли чувствительность индуцированных адреналином и фоновых (в норме) кальциевых каналов к специфическим блокаторам этих каналов, т. е. к риодипину, фенигидину, верапамилу и двухвалентным ионам марганца.

5.1. Действие производных 1,4-дигидропиридина (риодипина, фенигидина) на электромеханическую активность миомерия на фоне адреналина

На рис. 5.1 приведен характерный пример действия риодипина на силу сокращения (кривая 1) и длительность потенциалов действия (кривая 2) мышечной полоски миомерия в норме и на фоне адреналина. Из приведенного примера видно, что риодипин (10^{-5} М, необратимо действующая концентрация) в норме в течение 40 минут подавил силу сокращения на 95% (кривая 1), а длительность ПД — на 60% (кривая 2, б). Адреналин (10^{-5} М), примененный после необратимой блокады кальциевых каналов риодипином, восстанавливал силу сок-

ращения и длительность потенциалов действия соответственно на 33% и 60%. Последующее добавление данного блокатора кальциевых каналов в физиологический раствор, содержащий 10^{-8} М концентрацию адреналина, не изменяло уровня силы сокращения и длительности ПД, установившегося после активации исследуемых величин адреналином. В приведенном примере далее следовала перфузия мышечной полоски миометрия физиологическим раствором, содержащим 10^{-5} М концентрацию ацетилхолина. Наши экспериментальные исследования показали, что увеличение силы сокращения и длительности потенциалов действия, вызванное адреналином (10^{-5} М), не подавлялось риодипином (10^{-5} М), однако, практически полностью подавлялось ацетилхолином (10^{-5} М) (кривая 2, д). В конце эксперимента последовавшее отмывание препарата исходным физиологическим раствором не восстановила исследуемых величин. Аналогичный характер действия риодипина на фоне адреналина зарегистрирован и во всех остальных экспериментальных исследованиях, средние данные которых приведены в таблице 5.1.

Аналогичным образом на эффект адреналина (после предварительной блокады фоновых кальциевых каналов необратимо действующей концентрацией исследуемого вещества) действовал и фенигидин (10^{-5} М). Средние данные 9 экспериментов приведены в таблице 5.1.

На рис. 5.2 приведен характерный пример действия фенигидина на силу сокращения (кривая 1) и длительность потенциалов действия (кривая 2) миометрия в норме и на фоне адреналина. Как видно из приведенного примера, фенигидин (10^{-5} М) в течении 30—40 минут уменьшил силу сокращения на 95% (кривая 1), а длительность ПД — на 48% (кривая 2, б). Адреналин (10^{-5} М), примененный после необратимой блокады силы сокращения и длительности потенциалов действия фенигидином, восстанавливал исследуемые величины соответственно на 28% и 34%. Примерно такая же реакция на адреналин наблюдалась и в норме, т. е. в исходном физиологическом растворе Рингера, не содержащим фенигидина. Последующее добавление данного блокатора кальциевых каналов, как и в экспериментальных исследованиях с риодипином, также не подавляло эффекта адреналина (10^{-5} М). В конце эксперимента следовало отмывание препарата исходным физиологическим раствором, после чего и сила сокращения, и длительность потенциалов действия возвратились практически к тому же уровню, как и при действии 10^{-5} М концентрации фенигидина (рис. 5.2, д). Аналогичный характер действия фенигидина в данных экспериментальных условиях зарегистрирован и в остальных 8 экспериментах, средние данные которых приведены в таблице 5.1.

Действие риодипина, фенигидина, верапамила на силу сокращения и длительность ПД миомерия на фоне адреналина

| Исследуемые вещества | Растворы | | | | |
|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|--|------------------------|
| | физиол. р. + блокат. (10^{-7} М) | физиол. р. + адрен. (10^{-9} М) | физиол. р. + адрен. (10^{-5} М) + блокат. (10^{-7} М) | физиол. р. + адрен. (10^{-5} М) + ацх. (10^{-6} М) | физиол. р. (отмывание) |
| Риодипин | | | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | $7,7 \pm 2,8$ | $31,5 \pm 6,9$ | $33,2 \pm 1,63$ | $4,1 \pm 2,2$ | $56,8 \pm 6,8$ |
| $T/T_0 \pm m$ | $54,7 \pm 5,1$ | $86,8 \pm 7,8$ | $85,4 \pm 7,9$ | $49,9 \pm 6,6$ | $56,8 \pm 6,8$ |
| | $N = 8$ | $N = 8$ | $N = 8$ | $N = 4$ | $N = 8$ |
| Фенигидин | | | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | $8,6 \pm 2,4$ | $36,9 \pm 7,2$ | $33,2 \pm 1,63$ | $10,4 \pm 3,7$ | $9,9 \pm 3,8$ |
| $T/T_0 \pm m$ | $56,38 \pm 3,6$ | $82,32 \pm 4,08$ | $81,0 \pm 4,6$ | $58,5 \pm 5,5$ | $59,8 \pm 8,2$ |
| | $N = 9$ | $N = 9$ | $N = 9$ | $N = 7$ | $N = 5$ |
| Верапамил | | | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | $13,3 \pm 3,3$ | $40,4 \pm 5,6$ | $33 \pm 7,2$ | — | $13,6 \pm 3,41$ |
| $T/T_0 \pm m$ | $60,3 \pm 8,9$ | $106,8 \pm 4,9$ | $107,5 \pm 3,4$ | — | $60,6 \pm 3,41$ |
| | $N = 5$ | $N = 5$ | $N = 5$ | | $N = 3$ |

Примечание: сила сокращения (P) и длительность ПД (T) представлены в процентах к исходному уровню, $p = 0,95$; N — число экспериментов; m — погрешность.

5.2. Влияние адреналина на кальциевый ток в присутствии фенигидина

На рис. 5.3 приведен характерный пример действия фенигидина на входящий кальциевый ток в норме и на фоне адреналина в условиях фиксации напряжения при помощи двойного сахарозного мостика.

Прямые измерения входящего кальциевого тока, проведенные на изолированных полосках (в условиях блокированного натриевого тока тетродоксином (3×10^{-6} М)), показали, что фенигидин (10^{-5} М) практически полностью подавляет фоновый кальциевый ток (согласно средним данным 6 экспериментов, подавление исследуемой величины составляло $97,98 \pm \pm 2,56\%$). Та же концентрация фенигидина в значительно меньшей степени уменьшала, или совсем не влияла на активированный адреналином кальциевый ток. Так из 6 проведенных экспериментальных исследований, в 4 из них кальциевый ток, активированный адреналином, уменьшался на 50% (рис. 5.3), а в двух экспериментах фенигидин совсем не блокировал кальциевого тока, активированного адреналином.

5.3. Действие верапамила и ионов марганца на электромеханическую активность на фоне адреналина

Сходная картина действия наблюдалась и в случае применения в качестве блокаторов кальциевых каналов верапамила, а также двухвалентных ионов марганца.

На рис. 5.4 приведен характерный пример действия верапамила на силу сокращения (кривая 1) и длительность потенциалов действия (кривая 2) в норме и на фоне адреналина. Исходя из приведенного примера, подобно риодипину и фенигидину, верапамил при действии 10^{-5} М концентрации в течение 40 минут уменьшил силу сокращения и длительность потенциалов действия соответственно на 92% и 40%. Добавление 10^{-5} М концентрации адреналина в физиологический раствор, из которого был удален верапамил, восстановило силу сокращения и длительность потенциалов действия соответственно на 35% и 40% (кривые 1, 2, в). Последующее повторное добавление исследуемого вещества не подавляло эффекта адреналина. Из приведенного примера видно, что подобно риодипину и фенигидину, верапамил (10^{-5} М) практически не влиял на исследованные величины, активированные адреналином. В конце эксперимента последовавшее отмывание препарата исходным физиологическим раствором возвратило силу сокращения и длительность ПД практически к тому же уровню, как и при действии 10^{-5} М концентрации исследуемого блокатора кальциевых каналов. Результаты, установленные в 4 экспериментальных исследованиях качественно не различались, усредненные данные которых приведены в таблице 5.2.

На рис. 5.5 приведен характерный пример действия двухвалентных ионов марганца на силу сокращения (кривая 1) и длительность потенциалов действия (кривая 2) миометрии в норме и на фоне адреналина (10^{-5} М). Как видно из приведенного примера и средним данным, полученным в 5 экспериментальных исследованиях, (приведенные в таблице 5.2), реакция силы сокращения и длительности потенциалов действий мышечной полоски миометрии на адреналин (10^{-5} М) не подавлялась и двухвалентными ионами марганца, при исследовании действия 2×10^{-3} М концентрации. Надо отметить, что повторное применение более высокой концентрации ионов марганца (5×10^{-3} М и 10^{-2} М) также не подавляло эффекта адреналина. В конце эксперимента последовавшее отмывание препарата исходным физиологическим раствором восстановило исследуемые величины практически до исходного уровня. Данные 5 экспериментальных исследований качественно не отличались от приведенного примера.

Действие ионов марганца на силу сокращения
и длительность потенциалов действия на фоне адреналина

| Исследуемое вещество (Mn ²⁺) | Растворы | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| | физиол. р. + блокатор. (2×10 ⁻³ М) | физиол. р. + блокатор. (2×10 ⁻³ М) + адрен. (10 ⁻⁵ М) | физиол. р. + блокатор. (2×10 ⁻³ М) | физиол. р. + блокатор. (5×10 ⁻³ М) + адрен. (10 ⁻⁵ М) | физиол. р. + блокатор. (5×10 ⁻³ М) |
| $P/P_0 \pm m$ | 17,8 ± 5,1 | 50,1 ± 8,9 | 16,5 ± 5,2 | 52,2 ± 7,2 | 13,1 ± 3,4 |
| $T/T_0 \pm m$ | 51,4 ± 4,6 N = 8) | 90,3 ± 6,8 N = 6) | 45,4 ± 3,5 N = 6) | 92,4 ± 8,0 N = 7) | 47,9 ± 6,3 N = 7) |

Примечание: обозначения соответствуют табл. 5.1.

5.4. Обсуждение результатов

Наши экспериментальные исследования показали, что адреналин (10⁻⁵ М), примененный после предварительной необратимой блокады силы сокращения и длительности потенциалов действия, необратимо действующей концентрацией (10⁻⁵ М) органических блокаторов кальциевых каналов (риодипином, фенигидином, верапамилем) или двухвалентными ионами марганца (2×10⁻³ М), восстанавливал исследуемые величины примерно на 30%. Следует отметить, что величина реакции силы сокращения и длительности потенциалов действия мышечной полоски на адреналин (10⁻⁵ М) в норме составляла соответственно 30,46 ± 5,3% и 30,35 ± 7,7% (средние данные 15 экспериментов). Последующее введение исследуемых веществ (риодипина, фенигидина, верапамила или ионов марганца) в физиологический раствор, содержащий 10⁻⁵ М концентрацию адреналина; не изменяло уровня силы сокращения и длительности ПД, установившегося после активации кальциевых каналов адреналином (т. е. исследуемые вещества не подавляли эффекта адреналина). Надо отметить, что применение более высокой концентрации ионов марганца (5×10⁻³ М и 10⁻² М) также не подавляло эффекта адреналина.

Аналогичные результаты получены Гёрлицем и соавт. (1975) на изолированном предсердии морской свинки: показано, что верапамил и нифедипин (10⁻⁷ М), ингибирующие силу сокращения на 55% в норме, не влияли на индуцированное норэпинефрином увеличение силы сокращения.

Согласно нашим экспериментальным данным сила сокращения и длительность потенциалов действия мышечной полоски (определяемые в основном величиной входящего кальциевого тока), активированные адреналином, не подавлялись риодипином, фенигидином, верапамилем, а также ионами марганца

ца. Однако, реакция на адреналин полностью подавлялась ацетилхолином (10^{-6} М), который, согласно данным Сперелакиса (1985) и Бигон, Паппано (1980), предотвращает стимуляцию аденилатциклазного комплекса, вызванного β -адренергическими агонистами. Надо отметить, что в норме указанная концентрация ацетилхолина уменьшала силу сокращения и длительность ПД полоски миомерия на $30,6 \pm 6,9\%$ и $30,8 \pm 5,1\%$ соответственно (средние данные 7 экспериментов).

Прямыми измерениями входящего кальциевого тока нами установлено, что фенигидин (10^{-5} М), практически полностью подавляющий фоновый кальциевый ток, в значительно меньшей степени (на 500) или совсем не влиял на активированный адреналином I_{Ca} .

Кшуташвили и соавт. (1980) также установили, что нифедипин при действии 6×10^{-8} М концентрации, уменьшал кальциевый ток в норме, но являлся неэффективным при подавлении адреналином индуцированного кальциевого тока. Авторы пришли к выводу, что нифедипин при сравнительно низкой концентрации не оказывает заметного влияния на механизм цАМФ-зависимой активации Ca^{2+} -тока.

В ряде экспериментальных исследований было продемонстрировано, что при действии катехоламинов, имеет место корреляция между ростом содержания цАМФ и ростом медленно кальциевого тока, а также связанного с этим изменением «плато» потенциалов действия (Tsien et al., 1972; Watanabe, Besch, 1974).

Было высказано предположение, что для поддержания «медленного» Ca^{2+} -канала в активном состоянии, протеин канала должен быть фосфорилирован с использованием АТФ в результате зависимой от цАМФ протеинкиназной реакции. Фосфорилирование белкового компонента канала обуславливает его способность к потенциалчувствительной активации и инактивации. Через определенное время канал может быть дефосфорилирован под действием фосфопротеинфосфатазы. Таким образом, число фосфорилированных в данный момент времени каналов определяет общую проницаемость сарколеммы для ионов Ca^{2+} (Sperelakis, Schneider, 1976; Sperelakis, 1985).

Предполагается, что фосфорилирование Ca^{2+} -каналов или мембранных белков, через которые опосредуется действие 3-адренергических агонистов на Ca^{2+} -ток, увеличивает вероятность открытого состояния Ca^{2+} -канала (Reuter, 1983; Reuter et al., 1982, 1985; Osterrieder et al., 1982; Tsien et al., 1983). С другой стороны, существует предположение увеличения числа кальциевых каналов при β -адренергической активации, способных открываться во время деполяризации (Trautwein, Hofmann, 1983; Cachtlin, et al., 1983; Bean et al., 1984). Возможно существуют различные типы Ca^{2+} -каналов: по-разному реаги-

рующиеся на процесс фосфорилирования, или различные состояния каналов одного типа.

Если считать, что адреналин увеличивает I_{Ca} путем увеличения числа Ca^{2+} -каналов, полученные результаты указывают на существование двух фракций кальциевых каналов, различающиеся по своей чувствительности к специфическим блокаторам: фракция кальциевых каналов, индуцированная адреналином, менее чувствительна к нифедипину, ридидипину, верапамилу и Mn^{2+} .

На существование двух фракций Ca^{2+} -каналов указывают Джозефсон и Сперелакис (1982). Авторы установили, что кальциевый ток, активированный изопротеренолом, подавлялся 10^{-6} М концентрацией ацетилхолина. Блокирующее действие ацетилхолина, на активированный изопротеренолом кальциевый ток, авторы связывали с подавлением продукции цАМФ. На этой основе они предполагали о наличии двух фракций кальциевых каналов: цАМФ-зависимая (блокирующая ацетилхолином) и цАМФ-независимая (нечувствительная к ацетилхолину).

В последнее время получены интересные данные Каменмина и соавтр. (1986), подтверждающие данное предположение. На изолированных клетках желудочков морской свинки авторами установлено, что только индуцированный изопротеренолом (5×10^{-8} М), кальциевый ток подавлялся протеинспецифической фосфатазой, в то время, как фоновый (в норме) кальциевый ток практически не изменялся. Пришли к выводу, что только те каналы, которые подвергались действию β -адренергической стимуляции, должны быть фосфорилированы, чтобы пропускать кальциевый ток. Фоновые Ca^{2+} -каналы, т. е. в нормальных условиях способны открываться на деполяризацию и пропускать фоновый кальциевый ток и в дефосфорилированном состоянии.

Глава VI

ДЕЙСТВИЕ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ НА СИЛУ СОКРАЩЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ НА ФОНЕ ГИПОКСИИ

Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил) успешно применяются в кардиологической практике при лечении ишемических и гипоксических нарушений миокарда.

В связи с этим представляло интерес исследовать действие новосинтезированного вещества — риодипина и известного блокатора кальциевых каналов — фенигидина (нифедипина) на электромеханическую активность мышечной полоски миометрия в условиях гипоксии.

6.1. Действие риодипина и фенигидина на электромеханическую активность на фоне гипоксии

Наши экспериментальные исследования, проведенные на мышечных полосках миометрия, показали, что в условиях гипоксии сила сокращения и длительность потенциалов действия уменьшались соответственно на $92,4 \pm 3,1\%$ и $46,6 \pm 7,0\%$ (средние данные 8-ми экспериментов приведены в таблице 6.1), а также подавлялись кальциевые потенциалы действия и их первая производная, генерируемые при 27 мМ K^+ и 10^{-5} М концентрации адреналина во внешнем растворе. Характерный пример экспериментальной записи кальциевых потенциалов действия и их первой производной приведены на рис. 6.1. Как видно из приведенного примера, 20-минутное перфузирование мышечной полоски гипоксическим раствором практически полностью подавило кальциевые потенциалы и их первую производную (рис. 6.1, б).

На рис. 6.2 приведен характерный пример действия риодипина (10^{-5} М) в условиях гипоксии на силу сокращения (кривая 1) и длительность потенциалов действия (кривая 2) мышечной полоски. Как видно из приведенного примера, сила сокращения и длительность ПД мышечной полоски после часовой перфузии препарата гипоксическим раствором уменьшились соответственно на 97% и 54% (кривые 1, 2; б). Добавление к гипоксическому раствору риодипина (10^{-5} М) подавляло силу сокращения практически полностью (т. е. на 100%) (кривая 1), а длительность ПД еще укоротило на 23% (кривая 2, в). Результаты экспериментальных исследований показали, что после 80-минутного отмывания препарата физиологическим кислородсодержащим раствором Рингера, длительность потенциалов действия частично восстановилась. Аналогичные результаты получены во всех остальных экспериментах, средние данные которых приведены в таблице 6.1.

Действие риодипина, фенигидина на силу сокращения и длительность потенциалов действия на фоне гипоксии

| Исследуемые вещества | Растворы | | |
|----------------------|--|------------------------------------|--|
| | кислород несодержащий физиологический раствор (гипоксия) | гипоксия + блокатор (10^{-5} М) | кислородсодержащий физиологический раствор (отмывание) |
| Риодипин | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | $7,63 \pm 3,1$ | $1,13 \pm 0,56$ | $2,50 \pm 0,53$ |
| $T/T_0 \pm m$ | $53,35 \pm 7,0$ ($N = 8$) | $29,63 \pm 6,1$ ($N = 4$) | $47,25 \pm 3,47$ ($N = 4$) |
| Фенигидин | | | |
| $P/P_0 \pm m$ | | $1,88 \pm 1,4$ | $6,75 \pm 1,88$ |
| $T/T_0 \pm m$ | | $35,19 \pm 6,04$ | $54,10 \pm 5,7$ |

Примечание: сила сокращения (P) и длительность ПД (T) представлены в процентах к исходному уровню, $p = 0,95$; N = число экспериментов; m = погрешность.

Сходная картина действия в данных экспериментальных условиях наблюдалась и при исследовании действия фенигидина.

На рис. 6.3 приведен характерный пример действия фенигидина (10^{-5} М) на силу сокращения (кривая 1) и длительность ПД (кривая 2) мышечной полоски на фоне гипоксии. Видно, что после 80-минутной перфузии препарата гипоксическим раствором, сила сокращения и длительность потенциалов действия мышечной полоски уменьшились соответственно на 88% и 40%. Фенигидин (10^{-5} М), добавленный в кислородосодержащий физиологический раствор в течении 20 минут практически полностью блокировал силу сокращения, а длительность ПД при этом еще укоротилась на 36% (кривые 1, 2, в). Последующее отмывание мышечной полоски физиологическим кислородосодержащим раствором Рингера в течении 80 минут частично восстановило длительность ПД (т. е. на 40%). Результаты, полученные в 4 экспериментальных исследованиях, качественно не различались, средние данные которых приведены в таблице 6.1.

6.2. Обсуждение результатов

Наши экспериментальные исследования показали, что в условиях гипоксии сила сокращения практически полностью подавляется. Длительность потенциалов действия укорачивается примерно на 50%, а кальциевые потенциалы и их первая производная подавлялись практически полностью.

Известно, что длительность ПД в основном обуславливается входящим Ca^{2+} -током через «медленные» кальциевые каналы и выходящим калиевым током (Beeler, Reuter, 1970; Sobalosuf et al., 1976). Следовательно, уменьшение длительности ПД во время гипоксии может быть обусловлена, как уменьшением входящего кальциевого тока (I_{Ca}), так и увеличением выходящего калиевого тока (I_{K}). В литературе имеются противоречивые данные по действию гипоксии на длительность ПД.

Длительность потенциалов действия, регистрируемых параллельно, уменьшалась в среднем на $38,3 \pm 7,5\%$. Согласно этим данным, действие аноксии на калиевый ток может привести лишь к увеличению длительности ПД, но не как к уменьшению. С другой стороны, имеются экспериментальные исследования изменений I_{Ca} и I_{K} , показывающие, что гипоксия в основном увеличивает выходящий калиевый ток, что, по мнению авторов, и определяет уменьшение длительности ПД. Такое же мнение, на основании исследований действия гипоксии на длительность ПД, т. е. сужение длительности ПД при гипоксии возникает в результате увеличения калиевой проводимости сарколеммы.

Наши экспериментальные исследования показали, что после введения в гипоксический раствор необратимо действующей концентрации риодипина (10^{-5} М), сила сокращения и длительность ПД уменьшались соответственно на $99,0 \pm 0,3\%$ и $70,4 \pm 2,9\%$ (средние данные 4 экспериментов). Аналогичные результаты получены и после введения в гипоксический раствор 10^{-5} М концентрацию фенигидина. Интересно отметить, что при отмывании препаратов исходным физиологическим (кислородосодержащим) раствором Рингера, получено частичное восстановление длительности потенциалов действия, т. е. после 80—100-минутного отмывания, после необратимо действующих концентраций исследованных блокаторов кальциевых каналов, риодипина или фенигидина, длительность ПД восстанавливалась соответственно на $18,1 \pm 1,6\%$ ($N = 4$) и $19,0 \pm 2,7\%$ ($N = 4$).

Возможно, наши экспериментальные данные позволяют предположить, что уменьшение длительности потенциалов действия при гипоксии обусловлено, как частичным подавлением входящего кальциевого тока (I_{Ca}), так и увеличением выходящего кальциевого тока (I_{K}).

Результаты и выводы

В сравнительном аспекте исследовано действие ряда блокаторов кальциевых каналов, а также новосинтезированного соединения, риодипина, производного 1,4-дигидропиридина, на миоэлектрический ритм родов.

1. Установлено, что исследованные блокаторы кальциевых каналов, согласно их блокирующей способности, по установленным константам $K_{0,5}$, располагались в ряд эффективности следующим образом:

риодипин ($K_{0,5} = 1,0 \times 10^{-7} \text{ M}$) > фенигидин ($K_{0,5} = 2,0 \times 10^{-7} \text{ M}$) > верапамил ($K_{0,5} = 0,7 \times 10^{-4} \text{ M}$) Mn^{2+} ($K_{0,5} = 7 \times 10^{-4} \text{ M}$).

Риодипин по эффективности блокирования силы сокращения и длительности потенциалов действия миомерия срока родов не только не уступает известным блокаторам кальциевых каналов, таким как фенигидин, верапамил и Mn^{2+} , но и является наиболее эффективным соединением в целом ряду нами исследованных блокаторов кальциевых каналов.

2. Установлено, что риодипин, фенигидин, верапамил в диапазоне концентраций $10^{-5} - 10^{-3} \text{ M}$ действовали обратимо (а действие концентрации 10^{-5} M являлось необратимым).

3. Установлено, что изменение силы сокращения при исследованных концентрациях риодипина, фенигидина, верапамида прямо пропорционально изменению длительности потенциалов действия.

4. Исследования блокирующего действия риодипина, фенигидина, верапамила и ионов Mn^{2+} ($2 \times 10^{-5} \text{ M}$) в условиях ритмической стимуляции и покоя позволили разделить их на две группы: а) риодипин и фенигидин, подавляющие силу сокращения и длительность потенциалов действия одинаково эффективно, как в условиях покоя, так и в режиме стимуляции, и б) верапамил и ионы Mn^{2+} — блокирующая способность которых наиболее выражена при ритмической стимуляции миомерия.

5. Восстановление силы сокращения и длительности ПД при отмывании препарата от риодипина и фенигидина (10^{-5} M) происходило эффективнее при ритмической стимуляции, нежели в условиях покоя, а от ионов Mn^{2+} — в условиях покоя.

6. Установлено, что электромеханическая активность миомерия, активированная адреналином (10^{-5} M), не подавлялась риодипином, фенигидином, верапамилем (10^{-5} M) и Mn^{2+} ($2 \times 10^{-3} \text{ M}$, $5 \times 10^{-3} \text{ M}$), и подавлялась ацетилхолином (10^{-6} M). Входящий кальциевый ток в значительно меньшей степени, или совсем не блокировался фенигидином (10^{-5} M), после его активации адреналином.

7. Уменьшение длительности потенциалов действия при гипоксии обусловлено как частичным подавлением входящего кальциевого тока, так и увеличением выходящего калиевого тока.

Глава VII

ГОРМОНЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МАТКИ

Гормоны являются основными регуляторами метаболических процессов и физиологических функций, характеризующимися дистантностью своего эффекта. По кровяному руслу они с большой быстротой доставляются к эффекторным клеткам и присущими им механизмами изменяют их функциональное состояние. В ряду этих гормонов наиболее обстоятельному анализу должны быть подвергнуты стероиды, которые являются для процессов репродукции мощными и специфическими регуляторами (Шалапина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В., 1988).

Специфическое влияние половых стероидных гормонов на матку стало известным еще до начала нашего столетия, когда удалось выяснить, что удаление яичников приводит к атрофии матки и влагалища, а имплантация гонад восстанавливает их структуру. Эти свойства были затем связаны с влиянием гормонов, вырабатываемых либо фелликулами, либо желтым телом (Белов Н. А., 1910), которые были выделены вначале из мочи, а затем из экстрактов половых желез. Основные из них, относящиеся к группе эстрогенов и прогестинов, из крови свободно проникают в клетки, связываясь в их цитозоле со специфическими белками-рецепторами.

7.1. Гормональный контроль обмена стероидных гормонов в матке

Стероидные гормоны как универсальные биорегуляторы контролируют практически все физиологические функции организма. Открытие механизма влияния гормонов на жизнедеятельность клеток многоклеточных организмов явилось одной из самых ярких страниц молекулярной биологии, надолго привлекло внимание стероидологов и как бы заслонило другие возможные аспекты действия стероидов (Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987). Н. А. Арутюнян и соавт. (1986) в главе монографического характера о рецепции половых стероидов маткой полагают, что процессы регуляции уровня рецепторов половых стероидов в матке не ограничиваются взаимными влияниями эстрогенов и прогестинов на индукцию и репрессию собственных рецепторов, хотя они и являются определяющими. В формировании реакции матки на эстрадиол, возможно, принимают участие гипофизарные гормоны (пролактин, гормон роста), так как гипофизэктомия снижает его эффекты на содержание рецепторов. Показано, что эпифизарный фактор аргинин-вазотонин подавляет связывание эстра-

диола с рецепторами в опытах *in vitro* (Vaughan et al., 1979). На децидуальной ткани женщин при беременности проявляются эффекты простагландина Φ_{2a} , увеличивающего содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в этой ткани. Повышенные уровни рецепторов эстрадиола *in vitro* под влиянием простагландинов не ингибируется пуроминином и актиномицином Д и, следовательно, не является следствием биосинтеза, но, видимо, связано с активацией рецепторного белка (Юдаев Н. А. и др., 1980).

Кроме того, существует запасной, аварийный способ регуляции клеточного метаболизма, осуществляемый, разумеется, в весьма ограниченных пределах, когда рецептор транслоцируется в ядро и регулирует транскрипцию без гормона, как это показано на матке адренал- и овариэктомированных свиной (Jungblut et al., 1978).

7.2. Женские половые гормоны и нормальный менструальный цикл

Секреция гормонов яичниками варьирует в течение менструального цикла.

Эстрогены, образующиеся из андрогенов, отличаются от них наличием ароматического кольца А и отсутствием метильной группы С-19. Это небольшое различие в химической структуре имеет существенное биологическое значение, определяя половой диморфизм. Эстрогены необходимы для развития женских вторичных половых признаков и для функционирования нормального менструального цикла. У детей эстрогены обычно не удается обнаружить.

Наиболее важный эстроген яичников эстрадиол образуется из синтезируемых в этих железах андрогенов. В печени и подкожной жировой клетчатке происходит превращение андрогенов яичников и надпочечников в эстрон. В процессах метаболизма и эстрадиола и эстрона образуется эстриол, характеризующийся относительно низкой активностью.

Яичники секретируют также андрогены (главным образом андростендион), которые вне яичников превращаются не только в эстрон, но также в более активный андроген тестостерон. Небольшое количество тестостерона секретируют непосредственно яичники. У женщин содержание тестостерона в плазме крови приблизительно в 10 раз ниже, чем у мужчин.

Прогестерон секретируется желтым телом; химически сходен с прогестогенами коры надпочечника. Этот гормон, необходимый для обеспечения нормального развития беременности на ранних стадиях участвует в подготовке эндометрия к восприятию оплодотворенной яйцеклетки. (Зилва Дж. Ф., Пэннелл П. Р., 1988).

Нормальный менструальный цикл. Менструальный цикл регулируется изменением как уровней гормонов, так и чувствительности тканей яичников. Мы не даем полное описание гормональных изменений, свойственных нормальному овуляторному циклу. Более подробно схема гормональной регуляции репродуктивного цикла женщины представлена в работе В. В. Абрамченко и Н. Г. Богдашкина (1988), в которой большое внимание уделено простагландинам.

Фолликулярная (овуляторная) фаза. В начале цикла во время менструации развитие фолликулов в яичниках находится на начальной стадии и содержание эстрогенов низкое. Ослабление отрицательной обратной связи создает возможности для нарастания секреции ФСГ и ЛГ.

Известно, что основными действующими гормонами являются два гормона гипофиза-фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), а также два яичниковых гормона — эстрадиол и прогестерон.

Сочетанное воздействие ФСГ и ЛГ вызывает рост группы фолликулов и способствует созреванию фолликулярных клеток. Секрецию гормонов этими клетками стимулирует ЛГ, обеспечивая устойчивое нарастание концентрации эстрогенов в циркулирующей крови, что стимулирует регенерацию ранее отслоившегося эндометрия. Повышение содержания эстрогенов в крови вызывает по механизму отрицательной обратной связи небольшое снижение секреции ФСГ гипофизом. Одна из групп фолликулов становится относительно независимой от ФСГ гипофиза, и ее рост продолжается, тогда как остальные группы фолликулов претерпевают атрофию.

Изменения ФСГ характеризуются небольшим подъемом в начале цикла с последующим снижением, вторым пиком перед овуляцией и снижением во время лютеиновой фазы цикла. Уровень ЛГ довольно постоянен в фолликулярную фазу цикла, несколько снижен в лютеиновую фазу и имеет выраженный пик в середине цикла.

Овуляция. Доминирующий фолликул развивается быстро и секретирует большое количество эстрадиола, который инициирует бурное высвобождение ЛГ из гипофиза по механизму положительной обратной связи. Самого высокого содержания ЛГ достигает примерно за 16—17 ч до овуляции; оно не превышает 150 ЕД/л в сыворотке крови или 100 ЕД/л в моче. Высокое содержание ЛГ, тормозя секрецию эстрогенов, стимулирует секрецию прогестерона; фолликул постепенно превращается в желтое тело. ФСГ и ЛГ являются гликопротеидами. У ФСГ период полураспада равен примерно 3 ч, у ЛГ — примерно 30 мин. Оба гормона выделяются с мочой.

Продуцирование эстрадиола в начале цикла находится на низком уровне, и содержание его составляет в сыворотке кро-

ви приблизительно 50 пг/мл. Затем секреция гормона повышается до четко определяемого пика за 37 ч до овуляции, когда уровень его в сыворотке крови приближается к 400—500 пг/мл; непосредственно перед овуляцией он быстро снижается. После овуляции продуцирование эстрадиола повышается вновь и достигает второго пика во время лютеиновой фазы, затем вновь снижается перед началом менструации. Продуцирование прогестерона в фолликулярную фазу цикла практически отсутствует (уровень его в сыворотке крови составляет менее 1 нг/мл). Затем оно начинает повышаться; этот подъем совпадает с пиком ЛГ.

Лютеиновая (секреторная) фаза. Эта фаза характеризуется периодами расцвета и угасания желтого тела, которое берет на себя функцию секреции гормонов яичника. Развитие желтого тела, а также секрецию им прогестерона и эстрогенов стимулирует ЛГ. Прогестерон обеспечивает подготовку эндометрия к восприятию оплодотворенной яйцеклетки. После овуляции повышение прогестерона идет более быстрыми темпами и содержание гормона в крови достигает 15—20 нг/мл в лютеиновую фазу, т. е. продуцирование увеличивается в 20—40 раз по сравнению с фолликулярной фазой. Перед началом менструации уровень прогестерона снижается. Выявление повышенного уровня прогестерона в сыворотке крови или прегнандиола в моче в лютеиновую фазу цикла является лучшим из имеющихся биохимических тестов наличия овуляции (Браун Дж. Б., 1986). Уменьшение содержания гормонов яичников по мере обратного развития желтого тела инициирует отслойку эндометрия и менструальное кровотечение. С понижением уровней гормонов яичников нарастают концентрации ФСГ и ЛГ. Цикл начинается снова.

В настоящее время в центре внимания исследователей находится участие ПГ в трех центральных этапах репродуктивной системы женщины — овуляции, лютеолиза и менструации (Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988).

7.3. Рецепция половых стероидов маткой

Согласно концепции Дженсена, женские половые гормоны, как и все стероиды, осуществляют свое влияние на органы-мишени путем высокоаффинного и избирательного взаимодействия с внутриклеточными белками-рецепторами, которые первично локализованы в цитоплазме клеток.

Как полагает Этьен-Эмиль Больен (1983), подобно другим стероидным гормонам, эстрогены представляют собой информационные молекулы. Эти химические мессенджеры должны находить на уровне своих клеток-мишеней некие специфические распознающие механизмы, которые позволяют им различать именно эти клетки среди различных компонентов окру-

жающей среды. Эти механизмы распознавания предусматривают наличие специфических центров связывания, обладающих исключительно высоким сродством (измеренные в условиях равновесия константы имеют порядок 10^{-10} — 10^{-11} M) и соответствуют очень низким концентрациям эстрадиола в плазме (и столь же высокой специфичностью), стереоспецифичность. Узнавание эстрогенов представляет собой первую функцию их рецепторов. Взаимодействие гормонов с их рецепторами не сказывается на химической структуре эстрогенов, «информационный» феномен является чисто «физическим».

Специфическое связывание, даже с высоким сродством, не является исчерпывающей характеристикой рецептора. Существуют другие белки, например связывающий половые стероиды белок плазмы (ПБП), который способен связывать половые стероидные гормоны и, в частности, эстрадиол с очень высоким сродством. Однако этот транспортный белок, хотя его функции не очень хорошо изучены, не представляет собой рецептора. Кроме того, он не связывает очень активный синтетический нестероидный эстроген диэтилстильбестрол, что указывает на отсутствие прямой зависимости типа причина — эффект между связыванием с белком плазмы и эстрогенной активностью соединения.

Смысл слова «рецептор» включает ответственность за интерпретацию полученного сигнала (в данном случае гормонального), приводящую к развитию клеточного ответа. В любой момент нахождения в клетке эстрадиол может быть разрушен химически или вновь выделен из клетки; оба эти процесса могут происходить одновременно. Когда гормон получает доступ в клетку, лишенную эстрогена и обладающую цитоплазматическим рецептором, значительная часть этого рецептора проникает в ядра, причем максимум проникновения достигается в течение 30—60 мин. Параллельно этому наблюдается уменьшение концентрации рецептора в цитоплазме. После некоторого времени процесс начинает идти в обратном направлении, т. е. содержание рецептора уменьшается в ядрах и увеличивается в цитоплазме.

Совершенно иные проблемы возникают при действии гормонов типа прогестерона, который не обладает никаким сродством по отношению к рецептору эстрадиола и чья биологическая активность физиологически глубже вовлечена в действие эстрогенов.

При изучении природы и распределения рецепторов, в частности, различные рецепторы для одного гормона в разных клетках-мишенях, то полагают, что рецепторы эстрадиола в различных тканях-мишенях идентичны и, даже если ответы в случае слизистой оболочки матки и шейки матки различаются, то все-таки рецептор или по крайней мере его связываю-

щие свойства одни и те же. Сам факт, что эстрадиол способен индуцировать образование рецептора прогестерона, позволяет предположить, что клетки матки, синтезирующие этот прогестероновый рецептор, содержит также и рецептор эстрадиола, т. е. имеется доказательство совместного существования двух типов рецепторов в одной клетке. Два различных рецептора могут связывать один и тот же стероид.

Прогестерон не связывается с рецептором эстрадиола, но изменяет концентрацию соответствующих центров рецепторов, способных связывать эстрадиол. Пока еще не известно, действует ли прогестерон на синтез, деградацию или активность рецептора эстрадиола. Таким образом, по мнению Этьен-Эмиль Больен (1983), чувствительность к данному гормону действительно может зависеть от концентрации соответствующего рецептора в клетках-мишенях. Изменения концентрации рецепторов могут, по-видимому, быть существенны для объяснения эффектов взаимного влияния гормонов. Одновременное присутствие различных рецепторов для одного и того же гормона или «конкуренция» разных гормонов за один и тот же рецептор указывают на интересное фармакологическое использование этих возможностей.

Дж. А. Пука и соавт. (1983) при изучении рецепторов эстрогенов в матке, считают, что в соответствии с современными воззрениями стероидные гормоны действуют, связываясь со специфическими рецепторными белками, присутствующими в клетках-мишенях для этих гормонов. Хотя общая схема взаимодействия стероидов с клетками и разработана, точный механизм, по которому стероиды действуют на синтез РНК и белка, пока остается еще неясным. В матке были идентифицированы различные формы рецептора эстрогенов: а) нативный рецептор, локализованный во внеядерном пространстве клетки; б) производный цитозольный рецептор; в) ядерный рецептор, представляющий собой форму рецептора, мигрирующую из цитозоля в ядро после образования комплекса гормон-рецептор. Возможно, что каждая из форм предназначена для выполнения специальных функций. Наиболее обстоятельно рецепция половых стероидов маткой изложена в коллективной монографии В. Г. Шалапиной и соавт. (1986) «Физиология гормональной рецепции». На основании анализа данных литературы и собственных исследований авторы при изучении физиологии рецепции половых гормонов в матке считают, что имеет место динамика уровня белков-рецепторов этих стероидов в цитоплазме и ядре, зависящая от величины продукции гормонов в организме. В ряде работ указано, что миометрий и эндометрий по-разному реагируют на увеличение уровня половых гормонов. Более того, поскольку эндометрий или миометрий также состоят из разных клеток, то при более тонком

исследовании отмечается и различие реакций по индукции или подавлению уровня рецепторов половых гормонов в различных клеточных типах внутри этих тканей. Клетки стромы эндометрия оказались более чувствительны к индукции рецепторов эстрадиола, чем клетки поверхностного эпителия (Martel, Psychoyos, 1982).

Остается открытым вопрос о наличии рецепторов половых гормонов в соединительнотканых элементах миометрия. Даже не все однотипные клетки в ткани одинаково чувствительны к гормону. Авторадиографическое исследование показывает, что меченый гормон обнаруживается далеко не во всех клетках миометрия или эндометрия. Есть предположение, что это обусловлено физиологическим состоянием каждой клетки-фазой покоя, синтеза, активного деления (Conti et al., 1984). Возможно, что такие первичные посредники, как рецепторы гормонов, есть не во всех клетках. Только отдельные клетки рецептируют гормональный сигнал и передают его в ядро, а другие клетки благодаря межклеточным контактам получают уже сигналы от вторичных посредников, образовавшихся в «первичных» клетках в ответ на гормональное воздействие. Далее Н. А. Арутюнян и соавт. (1986) отмечают, что очень много еще неясно в отношении связи между уровнем рецепторов половых гормонов в цитозоле и ядре и характером метаболических ответов клеток. Кроме того, динамика уровня рецепторов эстрадиола или прогестерона в цитозоле или ядре не всегда соответствует выраженности метаболического эффекта. Исследования Deaver, Guthrie, (1930), проведенные на небеременных и беременных свиньях, показали максимальное повышение количества эстрогеновых рецепторов в цитоплазме на 10-й день и затем снижение на 16-й день. Беременность не выявила отчетливого изменения циклических эстрогеновых рецепторов с 10-го до 20-го дня. Некоторые исследователи (Harris et al., 1978) показали, что матка может быть рефрактерна к эстрогенам.

В ряде современных работ изучены эстрадиоловые и прогестероновые рецепторы в цитоплазме и ядре в эндометрии более, чем 300 женщин (Bayard et al., 1978). Общие эстрадиоловые и прогестероновые рецепторы были наивысшими в позднюю пролиферативную фазу и были существенно ниже в секреторную фазу. При этом в пролиферативную фазу, эстрадиоловые рецепторы повышались только в ядерной фракции, в то время как прогестероновые рецепторы повышались только в цитоплазме. В ранней лютеиновой фазе, эстрадиоловые и прогестероновые рецепторы снижались в цитозоле, в то время как они оставались высокими в ядре. Эти рецепторы были наинизшими в цитозоле и ядре в позднюю секреторную фазу.

Содержание рецепторов в миометрии значительно ниже, чем в эндометрии, хотя динамика рецепции в зависимости от фазы цикла в этих тканях идентична (Schmidt—Gollwitzer et al., 1979; Büchi, Keller, 1980). В исследованиях Н. А. Арутюнян и соавт. (1986) также были изучены образцы тканей матки женщин, оперированных по поводу фибромиомы, и выявлены те же закономерности, что были описаны выше. В эндометрии найдено значительное возрастание цитозольных рецепторов эстрадиола в середине пролиферативной фазы, что сочетается с подъемом содержания эстрадиола в крови маточной вены. Рецепция эстрадиола в маточных артериях и фаллопиевых трубах обнаруживает те же циклические изменения, что и в матке (Pino et al., 1982; Lantta et al., 1983). В исследованиях Н. А. Арутюнян и соавт. (1986) у женщин с фибромиомой матки наблюдали значительное увеличение концентрации рецепторов прогестерона в цитозоле эндометрия в перiovуляторный период. Возрастание рецепции прогестерона началось после достижения максимального уровня эстрадиола в маточной вене, в период, когда содержание рецепторов эстрадиола начинало уже уменьшаться. Эти данные соответствуют большинству литературных данных и можно заключить, что для закономерной смены эффектов эстрогенов и прогестерона в матке в течение полового цикла существенное значение имеет изменение уровня их рецепторов, которое в свою очередь, определяется изменением секреции гормонов. Конечный результат гормонального влияния в клетке, возможно, определяется соотношением количества рецепторов эстрадиола и прогестерона. Представляет интерес работа Ruppone и соавт. (1984) в которой были определены концентрации в эндометрии эстрогеновых рецепторов в цитоплазме у финских и японских женщин в возрасте между 40—50 годами. Концентрация эстрогеновых рецепторов в эндометрии в пролиферативную фазу у финских женщин составила $246,9 \pm 46,2$ фмоль/мг белка, а у японских женщин — $45,7 \pm 17,1$ фмоль/мг/белка (различия существенно, $p < 0,01$). В секреторную фазу в эндометрии эти уровни были соответственно $97,8 \pm 33,7$ фмоль/мг/белка и $20,0 \pm 6,4$ фмоль/мг/белка ($p < 0,05$). Во время пролиферативной фазы секреция эстрогена в сыворотке крови была существенно выше у финских женщин, чем у японских. Вероятно, низкая частота рака эндометрия у японских женщин коррелируется с низким содержанием рецепторов или это может быть объяснено этническими особенностями у японских женщин.

В современных экспериментальных исследованиях Inaba и соавт. (1988) показаны изменения в клетках эпителия матки и стромы при воздействии эстрадиолом. Большой интерес представляет изучение концентрации стероидных рецепторов в юв-

мальном эндометрии у женщины в зависимости от дня менструального цикла.

Исследование проведено у женщин в возрасте 22—35 лет с бесплодием и регулярным менструальным циклом. В течение всего цикла определяли концентрацию рецепторов эстрогенов, прогестинаов и андрогенов в цитоплазме и ядрах клеток эндометрия. Уровень общих и цитозольных рецепторов эстрогенов и прогестерона в предовуляторной и постовуляторной фазах был увеличен и постепенно снижался до минимального в конце цикла. Выявлено различие между содержанием этих рецепторов в ядрах клеток в средней секреторной фазе эндометрия, когда наблюдался максимальный уровень рецепторов прогестинаов и низкий — рецепторов эстрогенов. Высокое содержание рецепторов прогестинаов свидетельствует о важном значении прогестерона для процессов имплантации. Во время пролиферативной фазы цикла содержание рецепторов прогестерона как в цитоплазме, так и в ядрах было ниже, чем рецепторов эстрогенов. В течение всего менструального цикла содержание рецепторов андрогенов в клетках эндометрия не изменялось и было значительно ниже, чем рецепторов эстрогенов и прогестерона. (Tamaya et al., 1986). Mergui и соавт. (1984) обнаружили эстрогеновые и прогестероновые рецепторы в шейке матки женщины, с высоким их превалярованием в эпителии эндоцервикса по сравнению с экзоцервиксом.

В ряде исследований (Charpin et al., 1986; Scharl et al., 1988) иммуноцитохимически и иммуногистологически с помощью моноклональных антител сделана попытка изучить распределение рецепторов эстрогенов в нормальном и патологически измененном (гиперпластическом и опухолевом) эндометрии женщины (иммунопероксидазный метод) с использованием моноклональных антирецепторных антител. Светооптическим методом выявлено гетерогенное распределение клеток с рецепторами эстрогенов в эндометрии; оно варьировало на протяжении менструального цикла.

Значительная гетерогенность наблюдалась при опухолевой патологии. Этот метод является новым подходом к изучению рецепторов эндометрия, дополняющим биохимические методы. Scharl и соавт. (1988) также с помощью моноклональных антител определяли локализацию эстрогеновых рецепторов в нормальном эндометрии, миометрии и ткани шейки матки у женщин в течение менструального цикла, при гормональном лечении, беременности и в постменопаузе. Определяли ядерные эстрогеновые рецепторы. В пролиферативной фазе нормального эндометрия, при гормональном лечении и в постменопаузе эстрогеновые рецепторы выявлены в большинстве клеток желез и стромы. После овуляции и в начале беременности отмечено снижение уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов.

В основном эстрогеновые рецепторы определялись в поверхностных слоях эндометрия. В миометрии тела матки локализация эстрогеновых рецепторов аналогична и так же гормональна зависима, как и в эндометрии. В противоположность эндометрию и миометрию экспрессия в железах шейки матки не зависит от фазы менструального цикла. В эпителии шейки матки эстрогеновые рецепторы преимущественно локализованы в базальном слое. В процессе клеточного созревания экспрессия ядерных эстрогеновых рецепторов снижалась. В пролиферативную фазу, в менопаузе и в ранние сроки беременности эстрогеновые рецепторы выявлялись в базальном, пара-базальном и в интерстициальном слоях клеток эндоцервикса, в постовуляторную фазу — лишь в базальном слое.

Особый интерес представляют немногочисленные работы последних лет об эстрогеновых и прогестероновых рецепторах в маточной артерии человека. Resnik (1981), говоря об эндокринной регуляции кровотока в небеременной матке указал, с одной стороны на то, что в эксперименте было показано, что эстрогены вызывают ускорение кровотока, а, с другой, — что механизм их действия пока неясен. Очевидно, влияние эстрогенов не прямое и опосредовано действием вазоактивных веществ. Прогестерон замедляет усиление кровотока, вызванного эстрогенами, возможно, путем насыщения цитоплазматических рецепторов тканей матки. Вот почему, исследования, посвященные этому вопросу, представляют большой научный и практический интерес в плане фармакологического воздействия на маточный кровоток. Lantta и соавт. (1983) связывание прогестерона и эстрадиола их специфическими цитоплазматическими рецепторами было изучено в цитозолях маточных артерий у 33 женщин. Показано, что рецепторы прогестерона и эстрадиола были наивысшими во время поздней фолликулярной фазы. Снижение обоих рецепторов отмечено в ранней лютеиновой фазе и это снижение связано с лютеиновым повышением в сыворотке крови прогестерона.

Существенно отметить, что статистической корреляции между стероидными рецепторами и уровнем в сыворотке крови эстрадиола и прогестерона не выявлено. В. Г. Шаляпина и соавт. (1988) также указывают, что содержание гормонов в крови не является решающим фактором в реализации гормональных сигналов на эффекторные клетки и это последнее в большей мере обусловлено их взаимодействием с рецепторами. Lantta и соавт. (1983) наивысшее количество рецепторов обнаружили в более молодом возрасте, при этом с возрастом снижалось до неопределяемых уровней. Так, после менопаузы снижение уровня рецепторов прогестерона было значимым. Не выявлено ассоциаций между образованием рецепторов из миометрия и рецепторов из маточной артерии.

Как известно, эстрогены повышают маточный кровоток (Greiss et al., 1969, 1970). В то же время регуляторная роль стероидных гормонов остается неизвестной в настоящее время. В общем можно предположить, что вторичные медиаторы — гистамин, ацетилхолин, брадикинин, простагландины высвобождаются из стенки кровеносных сосудов для осуществления локальной регуляции (Still, Greiss, 1978). В результате проведенных исследований Lantta и соавт. (1983) считают, что концентрации рецепторов в маточной артерии были в общем ниже, чем в другой маточной ткани во время менструального цикла, при беременности и в менопаузе (Evans et al., 1974; Gibbons et al., 1979; Giannopoulos et al., 1980). У некоторых женщин молодого возраста были обнаружены высокие концентрации рецепторов эстрадиола и прогестерона в позднюю фолликулиновую фазу, что указывает на циклические вариации, имеющие место в маточной артерии человека. Циклические вариации стероидных рецепторов наблюдаются в эндометрии, миометрии, фаллопиевых трубах, миомах у человека (Robertson et al., 1975; Ochiai et al., 1980). Это может указывать на то, что циклические вариации маточного кровотока может зависеть от содержания эстрогеновых рецепторов маточной артерии.

Высокий уровень рецепторов артерии до овуляции одновременно сопровождается повышением маточного кровотока (Greiss, Anderson, 1969) крыс, возможно, необходимо для подготовки эндометрия к имплантации. У беременных женщин авторы *не обнаружили* цитоплазматических стероидных рецепторов в маточных артериях. Поэтому высокие уровни в сыворотке крови эстрадиола могут перемещаться в ядро. Обнаружено снижение количества стероидных рецепторов с возрастом: наибольшее количество отмечено у юных женщин и почти полное их отсутствие в менопаузе.

В то же время миометрий содержит высокие уровни эстрадиоловых и прогестероновых рецепторов после менопаузы. Важно, что экзогенные эстрогены стимулируют системное кровообращение (Lehtovirta, 1974a, 1974b). В работах самих последних лет с помощью иммуноцитохимического метода также изучается рецепция эстрогенов и прогестерона в мышечных клетках маточной артерии у кроликов и человека (Perrott—Arplanat., 1988). Регуляция маточного кровотока представляет собой очень важный аспект физиологии и патофизиологии репродуктивной системы. Например, во время беременности маточный кровоток возрастает в 30—40 и контролируется главным образом эстрогенами и прогестероном (Resnik, 1986). Perrott—Arplanat и соавт. (1988), используя моноклональные антитела, изучили содержание эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в маточной артерии (мышечных клетках) у кроли:

клетки человека. Эти рецепторы не определялись ни в капиллярах, ни в венах эндотелия маточной артерии. На основании своих исследований авторы считают, что половые гормоны могут регулировать маточный кровоток прямым воздействием на стенку маточной артерии (media). Наличие в media маточной артерии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов может способствовать регуляции маточного кровотока. Ранее было показано, что эстрогены и прогестерон могут играть активную роль в регуляции маточного кровотока как в небеременной, так и беременной матке (Greiss, Anderson, 1970; Rosenfeld, Morris, 1976; Anderson et al., 1977; Resnik et al., 1977; Resnik, 1986). Циклические изменения в маточном кровотоке отмечены у некоторых видов животных (овца, крыс, коров) и человека (Prill, Gotz, 1961; Greiss, Anderson, 1969; Resnik, 1986).

При беременности наиболее сильно отмечается повышение маточного кровотока для осуществления роста плода и гомеостаза (Nuwayhid, 1979; Resnik, 1986). В то же время механизмы, которые осуществляют изменения маточного кровотока под влиянием эстрогенов и прогестерона остаются противоречивыми и не до конца выясненными, несмотря на то, что этому вопросу посвящено довольно значительное количество работ. Так, например, в некоторых работах рассматривается роль простагландинов как возможных медиаторов в эстроген-вызванном повышении маточного кровотока (Абрамченко В. В., Богданский Н. Г., 1988; Terragno et al., 1974; Ferris, Weir, 1983). Недавно Magness и соавт. (1985) показали, что в маточной артерии синтезируется потенциальный вазодилататор-простагландин (6-кето-простагландин Φ_{1a}): его продукция повышается во время беременности и изменяется ангиотензином II. Кроме того, показана роль клеток эндометрия и миометрия в секреции ренина (Ferris et al., 1967, 1971; Symonds, Stanley, 1968), а также модуляция половыми стероидами активности периаартериальных симпатических нервов (Ford et al., 1977). Однако, биомеханические механизмы маточного кровотока остаются плохо изучены. Perrot—Arplaplat и соавт. (1988) на основании собственных исследований считают, что все эти изменения, описанные выше, могут быть вторичными эффектами половых стероидов, а первичным эффектом является их прямое действие на мышечные клетки маточной артерии.

Эта гипотеза согласуется с данными Rosenfeld (1980), который выявил корреляцию между влиянием эстрогенов на маточный кровоток и кровоток в различных других тканях и органах полового тракта у овец. Наличие рецепторов в маточной артерии подтверждается этими исследованиями. Существенное повышение кровотока и наличие в артериях рецепторов наблюдается в матке, фаллопиевых трубах, шейке и вагине. Повышение кровотока было значительно меньше в яичниках.

Показано также стероид-связывающая способность и наличие в низкой концентрации рецепторов в тканях сердечно-сосудистой системы (особенно аорта) у обезьян, собак и крыс (Hogwitz, Hogwitz, 1982; Lin et al., 1986, 1987). Используя автордиографический метод, Sheridan, McGill (1981, 1984) выявили аккумуляцию в ядрах ^3H -эстрадиола и ^3H -прогестина в аорте и коронарных артериях бабуинов, но не выявили в клетках миокарда. Эти авторы наблюдали локализацию эстрогеновых рецепторов главным образом в адвентиции и локализацию прогестероновых рецепторов в *media* этих артерий.

Perrot—Arplanat и соавт. (1988) впервые изучили у кроликов наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, которая зависела от гормонального статуса. Показано, что введение эстрогенов приводило к повышению прогестероновых рецепторов во всех типах клеток миометрия (Rao, Katz, 1977; Vu Hai et al., 1977). Очень важно подчеркнуть, что недавно было показано наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в спиральных артериях (McClellan et al., 1986). Таким образом, стероидные гормоны могут оказывать прямое влияние на мышечные клетки маточной артерии и тем самым изменять кровоток в матке при различных физиологических и патологических состояниях.

7.4. Влияние стероидных гормонов на матку вне беременности

Диэтилстильбестрол. Известно, что диэтилстильбестрол является «настоящим» эстрогеном, если его активность оценивается по действию на матку, и он широко используется в противораковой терапии (Huggins, 1967).

Как было показано Bibbo и соавт. (1975), Herbst (1978) при введении диэтилстильбестрола женщинам с угрожающим абортom показали нарушение развития органов женского полового тракта у потомства. В исследованиях Davies, Danzo (1981a, 1981b) показано, что при сравнительном введении эстрогенов (эстрадиола и диэтилстильбестрола) их влияние на организм зависит от дозы и длительности введения эстрогенных препаратов. Эти данные очень важны, так как за последние годы все более широко начинают применять эстрогены не только в молодом возрасте, при нарушении менструального цикла, при беременности, но и в менопаузе.

При изучении метаболизма диэтилстильбестрола (ДЭС) *in vitro* микросомами печени, почек и матки крыс и хомячков Naaf, Metzler (1985) показали, что ДЭС в концентрации 2 нмоля/мг белка показано, различные индукторы, в частности ферментные системы микросом почек хомячков обладали способностью метаболизировать ДЭС с образованием гидроксильрованных продуктов. Результаты исследований показывают, что особенности метаболизма ДЭС микросомами различных тканей

и видов животных должны учитываться при анализе его канцерогенного действия. В клиническом плане большой интерес представляет современная работа Senekjian и соавт. (1988) у 343 дочерей, подвергавшихся действию диэтилстильбестрола (ДЭС) внутриутробно, и у 303 дочерей, не подвергавшихся действию ДЭС, матери которых участвовали 35 лет назад в оценке использования ДЭС во время беременности, изучали частоту бесплодия.

Среди замужних женщин, не использовавших контрацептивные средства, первичное бесплодие чаще отмечали у тех, кто подвергался действию ДЭС внутриутробно — 33% по сравнению с 14% в контрольной группе. У этих женщин с первичным бесплодием измененные гистерограммы (ГСГ) выявлены в 46% наблюдений. Подобных гистеросальпингограмм не было в контрольной группе.

В настоящее время описано влияние эстрогенов и гестагенов на эндометрий, отмечен риск развития рака эндометрия в случае гиперстимуляции эстрогенами при длительном лечении в периоде постменопаузы. Для уменьшения риска развития рака ежедневное назначение эстрогенов сочетают с назначением гестагенов в первые 12 дней каждого календарного месяца. Whitehead, Fraser (1987) провели анализ терапии 102 больных в постменопаузе. Через 4 мес лечения производили биопсию эндометрия (на 6-й день кровотечения). Во всех случаях комбинированной эстроген-гестагенной терапии средний срок начала кровяных выделений соответствовал гистологической картине эндометрия. Для уменьшения риска побочных явлений назначали норэтиндрон в дозе 1 мг/сут. При парентеральном назначении эстрогенов важно учитывать механизм всасывания эстрогенов, назначаемых внутрь, рассмотрены механизмы отрицательного влияния на печень, а также общая фармакокинетика эстрогенов, возможность их проникновения через гематоэнцефалический барьер и прямого воздействия на гипоталамус, взаимодействие эстрогенов со специфическими рецепторами эстрогенов. При парентеральном назначении эстрадиола (влагалищным путем, трансдермально) метаболические нарушения в печени выражены в меньшей степени, чем при приеме внутрь. При этом пути введения в печеночный кровоток поступает всего около 25% введенного эстрадиола. Cedars, Judd (1987) с учетом данных литературы о влиянии эстрогенов, рекомендуют назначать эстрадиол парентерально. При этом следует учитывать также и тот факт, что введенный парентерально эстрадиол обеспечивает более физиологическое заместительное действие.

До настоящего времени остается актуальной тема — половые стероиды и рак, в частности, обсуждается роль эстрогенов в развитии гинекологических опухолей. Есть сведения, что

эстрогены принимают участие в патогенезе аденокарциномы эндометрия в периоде постменопаузы, в развитии рака молочной железы, опухолей у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников. Эпидемиологические исследования рака молочной железы в США показали, что опухоль развивается у 1 из 11 женщин и составляет 27% от всех опухолевых заболеваний у женщин. При этом смертность достигает 18% от всех случаев смерти от злокачественных заболеваний. В течение 50 лет смертность от рака молочной железы остается на одном уровне (22,1 на 100 000), в то же время смертность от рака матки снизилась с 31 до 7 на 100 000. Поскольку эстрогены являются гормонами роста, антиэстрогеновая терапия тамоксифеном замедляет рост опухолей молочной железы. В лечении имеет большое значение состояние эстрогеновых и прогестероновых рецепторов: чем выше их уровень, тем лучше прогноз и эффективность лечения. Риск развития рака молочной железы в 5,4 раза выше у женщин с бесплодием и ановуляцией, т. е. когда имеется недостаток прогестерона и дисфункция желтого тела. Хроническая ановуляция повышает риск развития рака молочной железы в 3,5 раза у женщин в постменопаузе. Возрастной максимум развития рака молочной железы приходится на период между концом 30-летия и началом 50-летия. Рак яичников чаще всего наблюдается в 60-летнем, эндометрия — в 50-летнем, шейки матки — в 40-летнем возрасте. Gambrell (1987) рекомендует дозы лекарственной терапии эстрогенами, которые оказывают минимальный риск в возникновении опухолей.

Важный раздел составляет проблема — эстрогены и сердечно-сосудистые заболевания. Ставится вопрос и о том, возможно ли предупреждение атеросклероза назначением заместительной терапии эстрогенами.

Многочисленными исследованиями установлено, что частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузальном периоде возрастает в 2—3 раза, что обусловлено нарастающим дефицитом эстрогенов. Последний сопровождается изменениями жирового обмена с резким возрастанием содержания общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, что повышает степень риска развития атеросклероза и частоты ишемической болезни сердца. В связи с этим заместительная терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе служит эффективной профилактикой развития атеросклероза. По мнению Kuhl (1987) предпочтительными являются конъюгированные эстрогены, длительное применение которых сопровождается снижением инфаркта миокарда на 80% и частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний на 63%. Автор полагает, что заместительная эстрогенотерапия показана фактически всем женщинам в постме-

необходимо при условии наличия показаний, индивидуального подбора дозы и определения длительности применения эстрогенов. Henderson и соавт. (1986) указывают, что коронарная недостаточность, ведущая к тяжелой ишемии миокарда, в настоящее время является главной причиной смертности в США. Согласно ряду данных в стране от ишемической болезни сердца ежегодно умирает 650 000 чел. В последние годы появились сообщения о защитном действии эстрогенов при патологии коронарных сосудов. Подсчитано, что у людей, принимавших эстрогены, показатель смертности от инфаркта миокарда составляет 2,6 (4,8 у лиц без гормонотерапии). Сходные данные получены в группах высокого риска развития ИБС. Показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в США за последние 20 лет снизился на 30%. Заместительная терапия эстрогенами оказывает значительное влияние на показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности от инфаркта миокарда.

В этой связи необходимо учитывать, что стероидные гормоны могут активно воздействовать на различные свойства и функции митохондрий. Они оказывают действие на дыхание и окислительное фосфорилирование, проницаемость митохондриальных мембран, перекисное окисление липидов и др. (Лещенко М. В., Сергеев П. В., 1987). Ил. Борисов и соавт. (1988) изучили участие катехоламинергической системы в образовании эстрогенов у половозрелой крысы. Авторами установлено повышение концентрации эстрадиола в сыворотке крови животных (крысы линии Вистар) после воздействия эстрадиолом. Применение резерпина одновременно с эстрадиолом вызывает снижение концентрации эстрадиола в сыворотке крови. Показана роль катехоламинов и катехоламинергической системы в образовании эстрогенов. При применении даже короткого курса эстрогенов у женщин в климактерическом периоде (в течение 14 дн. давали внутрь 50 мкг этинилэстрадиола) показано, что препарат вызывал небольшое снижение или не влиял на уровень иммунореактивного паратиреоидного гормона; в сыворотке крови вызывал снижение концентраций Са, прогестерона, альбумина, щелочной фосфатазы, остеокальцина.

Применение этинилэстрадиола в течение 8 нед. вызывало сходные результаты, но имелась тенденция к повышению уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови, увеличение общей экскреции цАМФ с мочой и снижение тубулярного максимума для экскреции фосфатов с мочой. Таким образом, данные Newburger, Goltzjeher (1985) показывают, что короткий курс эстрогенами в период менопаузы вызывал существенные изменения в минеральном обмене. В тесной связи стоит работа обзорного характера Stock, Mallette (1985) о фармакокинетике этинилэстрадиола у женщин. Определенные значения

периода полураспределения препарата лежат в пределах 0,5—2,4 ч, периода полувыведения — 13,1/27,0 ч. После приема внутрь биодоступность его находится в пределах 38—48%, период полувсасывания составляет 0,2—0,4 ч, максимальная концентрация в крови наблюдается через 1—2 ч после его приема (Maggs, Park, 1985).

Влияние эстрогенов на различные функции органов и систем в эксперименте и в клинике. В настоящее время появляется все больше работ экспериментального и клинического плана о влиянии различных эстрогенов на ряд органов и систем. В ряде экспериментальных исследований показано влияние эстрадиола и прогестерона на индуцированную стрессом секрецию пролактина у овариэктомированных и/или адrenaлэктомированных самок крыс. При этом стимулирующее влияние эстрадиола на секрецию пролактина зависит от функциональной сохранности надпочечников, а также показано влияние эстрадиола на содержание холестерина в аорте у кроликов, изучен метаболизм эстрадиола; содержание бета-эндорфина и АКТГ в мозге, изменение болевой чувствительности, на активность эстроген — 2-4-гидроксилазы в печени и почках, на ГАМК-рецепторы в гипоталамусе и передней доле гипофиза и др. функции (Longcope et al., 1985; Hough, 1986; Milencovic, 1986; Sharon et al., 1985; Tongia, 1986; Li John et al., 1986; La-saga et al., 1988; Brenner, Koo, 1988; Gorrill et al., 1986).

Влияние стероидных гормонов на матку в эксперименте. В ряде отечественных работ, в частности в исследовании С. Ш. Сулейманова и соавт. (1985) показана природа «узнающей» системы плазматических клеток матки (мембран) для эстрадиола. Важная роль стероидных гормонов в поддержании постоянства внутренней среды организма и широкое использование гормонов в качестве фармакологических агентов делает необходимым детальное изучение механизмов их действия на разных уровнях — от клеточного до молекулярного. Авторы считают, что в двухэтапной схеме реализации стероидного сигнала ведущим фактором являются взаимодействие гормона с цитозольным белком-рецептором, перенос комплекса гормон-рецептор в ядро и взаимодействие стероида с хроматином, приводящее к активации синтеза РНК и белков. При этом подразумевается, что стероидные гормоны проникают внутрь клетки (т. е. через плазматическую мембрану) путем диффузии в соответствии со своими физико-химическими характеристиками (Мэлли О., Шрадер У., 1977). Избирательность накопления обусловлена наличием в мембранах специальных систем «узнавания», или систем «предпочтения» для гормонов, параметры функционирования которых определены в ряде работ (Денисов Ю. П. и др., 1980; Сергеев П. В. и др., 1981, 1987).

Для ее нормального функционирования необходима интактность фосфолипидного окружения. Неспецифическое связывание эстрадиола и кортикостерона происходит в результате диффузии этих стероидов в липидной фазе мембран. Таким образом, первичное распознавание клетками-мишенями тропных гормонов происходит на уровне плазматических мембран. Нарушение работы «узнающих» систем способно приводить к искажению физиологического ответа на гормональный сигнал (Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987). Е. Н. Миняева (1988) изучила влияние эстрогенов на липидный состав плазматических мембран клеток матки овариэктомированных крыс.

Установлено, что эстрогены в дозе 10 мкг на 100 г массы и эстрон в дозе 25 мкг/100 г не вызывают достоверных изменений содержания липидов плазматических мембран. Эстрадиол и эстриол в дозе 25 мкг/100 г повышают содержание фосфолипидов в плазматических мембранах в пересчете на белок. При сравнительном изучении эстрогенов и катехолэстрогенов на матку неполовозрелых крыс было показано увеличение ее массы и содержания прогестероновых рецепторов (Franks et al., 1982).

Интерес представляют также работы в которых изучено влияние *in vivo* введения эстрадиола на доступность акцепторных ядерных мест матки крысы, измеряемых *in vitro*. Шукныиска и соавт. (1984) у 7—10-месячных крыс линии Вистар, подвергнутых билатеральной овариэктомии и воздействию 17- β -эстрадиола (0,1—30 мкг/300 г массы тела), в матке измеряли ядерные рецепторы. Установлено, что эстрадиол, введенный *in vivo*, успешно конкурировал за связывание с ядерными рецепторами матки, измеряемыми по методу Кона и Спелсберга. Оно оказалось зависимым от дозы и времени максимального угнетения (75%), отмеченного через 1 ч после инъекции 17- β -эстрадиола в дозе 10 мкг/300 г массы тела. Авторы считают, что этот метод позволяет осуществить точное измерение ядерных акцепторных мест, опосредующих действие эстрадиола *in vivo*.

В другой работе было показано, что через 3 ч после внутривенного введения эстрадиола (0,5 мкг/кг) у овариэктомированных крыс начиналось повышение массы матки и содержания в ней воды, максимальной интенсивности достигал кровоток. Через 9—18 ч после введения эстрадиола кровоток в матке не отличался от такового в контрольной группе, через 30 ч после введения эстрадиола — вновь усиливался. Повышение массы матки и накопление в ней воды продолжалось в течение 30 ч после введения эстрадиола. При повторном введении эстрадиола (через 24 ч после первого введения) повышение массы матки, содержание в ней воды и усиление крово-

тока в матке были более выраженными по сравнению с показателями после первого введения эстрадиола.

Интересно отметить, что антиэстрогены при подкожном введении — тамоксифен в дозе 1 мг/кг и нафоксидин в дозе 1 мг/кг отмечалось увеличение массы матки и усиление кровотока. Однако эти антиэстрогены оказывали ингибиторное влияние в отношении изменения параметров матки под воздействием эстрадиола. Предполагается, что изменения кровотока и массы матки обусловлены влиянием эстрадиола на эстрогенные рецепторы матки. Не исключено, что половые стероиды могут оказывать стимулирующее влияние на эндогенную опиоидную активность (Shoupe et al., 1985). В клинике важны чувствительные методы определения 17-β-эстрадиола в сыворотке крови. По мнению Baget и соавт. (1986) этим требованиям удовлетворяет радиоиммунологические методы. Количественное иммуоферментное определение 17-β-эстрадиола дает высокую чувствительность (1,4 пг), а также простотой и легкостью выполнения анализа (20 образцов за 6 ч).

Анализ клинических результатов показал, что значения концентраций 17-β-эстрадиола в фазе созревшего фолликула в условиях его стимуляции гормонами (кломифен, менопаузальный гонадотропин) составляли 300—400 пг/фолликул, что согласуется с результатами радиоиммунных определений.

Ряд исследователей пришли к выводу, что имеет место различное взаимодействие эстрадиола и антиэстрогенов с эстрогеновыми рецепторами матки крыс (Faye, Fargib, Bayard, 1986). Растворимый в цитозоле клеток маток овариэктомированных крыс комплекс эстрадиол-рецептор был подвергнут ультрацентрифугированию в градиенте плотности сахарозы в буфере с большой ионной силой, содержащем, не содержащем 0,1 М тиоцианата аммония. Седиментационные константы этого комплекса после инкубации с ядрами клеток изменялись, указывая на его структурную модификацию, подтвержденную гельфильтрацией. В этих же условиях комплекс гидрокситамоксифен-эстрадиол-рецептор не изменялся. Увеличение концентрации тиоцианата аммония до 0,5 М модифицировало этот комплекс.

Авторы полагают, что в опытах *in vitro* ядерный комплекс эстрадиол-рецептор представлен малой молекулярной формой и что фрагменты рецептора могут связываться с трифенилэтиленовым антиэстрогеном — гидрокситамоксифеном. Gorodeski и соавт. (1986) при изучении характеристик и определении ядерных и цитозольных рецепторов к прогестерону в эндометрии и миометрии после однократного введения прогестерона женщинам, предварительно получавших премарин показали, что в эндометрии и миометрии ядерные рецепторы к прогестерону образуются больше, чем у женщин, не получавших прогесте-

рон. Vogna, Scali (1988) разработали способ модификации стероидных рецепторов для изучения различных потенциальных агонистов и антагонистов, в частности дифференциальное связывание и подавление связывания эстрогенов и антиэстрогенов с эстрогеновыми рецепторами диэтилирокарбонатом, который значительно снижает (более чем в 1000 раз) сродство цитозольных рецепторов матки овец к эстрадиолу и в меньшей степени (менее чем в 10 раз) сродство этих рецепторов к антиэстрогену—тамоксифену. Показано, что диэтилпиокарбонат модифицирует рецепторы к эстрадиолу, изменяет аминокислотную последовательность по крайней мере по двум аминокислотным остаткам: гистидину и тирозину (в месте связывания эстрадиола и тамоксифена).

Таким образом, существуют различия во взаимодействии эстрадиола и тамоксифена с рецепторами к эстрадиолу. Авторы полагают, что цитозольные рецепторы к эстрадиолу в матке можно подготовить, так что они будут избирательно связывать антиэстрогены, типа тамоксифена.

Перейдя к проблеме влияний антиэстрогенов, в ряде работ показано, что различная индукция прогестиновых мест связывания в клетках различных типов в матке как эстрогеном, так и антиэстрогеном (гидрокситамоксифен и эстрадиол в дозах соответственно 100 мкг, подкожно и эстрадиол — 5 мкг) и выявлено, что у неполовозрелых крыс тамоксифен больше увеличивал массу матки, а эстрадиол вызывал клеточную гипертрофию всех тканей матки, особенно эпителия и миометрия, тогда как тамоксифен вызывал гипертрофию только клеток эпителия матки. Эстрадиол увеличивал связывание меченого прогестина стромой матки и миометрием и снижал — эпителием, а тамоксифен уменьшал связывание прогестина эпителием, увеличивал, хотя и в меньшей степени, чем эстрадиол, в миометрии, и не изменял в строме матки, т. е. тамоксифен и эстрадиол по разному влияют на связывание прогестина в матке (Bruce, Stumpf, 1988). В работе Pasqualini и соавт. (1986) показано, что тамоксифен действует на матку новорожденных морских свинок как агонист эстрогенов.

С этой целью тамоксифен вводили 2-дневным морским свинкам в течение 2 или 12 дн., сам по себе или в комбинации с эстрадиолом или прогестероном. Тамоксифен обладал стимулирующим влиянием на рост матки и содержание в ней ДНК, особенно выраженном при длительном введении. Это влияние тамоксифена заметно усиливалось при его сочетанном введении с эстрадиолом. Тамоксифен вызывал морфологические изменения в эндометрии и миометрии, увеличение высоты клеток эпителия и увеличение количества желез в матке. Прогестерон (2 дн. введения) снижал высоту клеток эпителия до его величины в группе животных, получавших тамоксифен.

При длительном введении этих препаратов и их сочетания наблюдались такие же закономерности их влияния на клетки эпителия матки как и при коротком воздействии, однако абсолютные показатели величины клеток эпителия были значительно выше. После двухдневного воздействия тамоксифеном удваивалось количество рецепторов к прогестерону в матке.

Интерес представляют также работы, в которых показано влияние кломифена цитрата на раннее эмбриональное развитие, эндометрий и имплантацию (Birkenfeld et al., 1986). Показано, что кломифен как в эксперименте, так и в клинике может препятствовать развитию эмбрионов и имплантации, вызывать дефекты эндометрия в лютеиновой фазе цикла, которые часто встречаются после индукции овуляции кломифеном, а также при введении кломифена в пролиферативную фазу цикла. Эти дефекты эндометрия могут быть обусловлены как прямым влиянием кломифена на эндометрий, так и влиянием препарата на функцию яичников. Эти данные могут частично объяснять нарушения имплантации при использовании кломифена для стимуляции развития фолликулов и овуляции у больных с ановуляторным состоянием и при его применении в рамках программы искусственного оплодотворения. Дальнейшие результаты по использованию кломифена в этой программе и данные биохимии и эмбриологии приведут к лучшему пониманию патологических процессов и лучшему использованию препаратов для лечения нарушений репродуктивной функции.

Неодинаковые по своему значению, эти исследования, с одной стороны показывают стимуляцию биосинтеза простагландина E_2 эстрадиолом в почках крыс. Как показано в исследовании Chang-Wen-Chang (1988) образование ПГЕ₂ из экзогенной арахидоновой кислоты в микросомных фракциях почек крыс, которым предварительно вводили эстрадиол в дозе 0,5 мг/кг подкожно каждые 4 дня в течение 4 нед., усиливалось. В то же время показан угнетающий эффект кломифена цитрата на превращение 13,14-дигидро-15-кето-простагландина Φ_{21} в 13,14-дигидро-простагландина Φ_{22} в яичниках крысы. Кломифен-цитрат вводили в дозе 1 мг/кг в течение 4 дн. (Inazu et al., 1986). MacKenzie, Garfield (1986) изучили влияние тамоксифена цитрата и циклогексимида на индукцию эстрадиолом межклеточных контактов в миометрии крыс. При электронной микроскопии срезов мышц миометрия крыс после 1—6 дн. воздействия эстрадиолом или сочетанием его с тамоксифеном или циклогексимидом обнаружены между клетками матки межклеточные контакты на 4, 5, 6 дни после воздействия эстрадиолом. Введение сочетания эстрадиола и тамоксифена или одного тамоксифена в течение 6 дн. полностью предотвратило образование межклеточных контактов.

Авторы считают, что эстрадиол вызывает образование межклеточных контактов в миометрии, регулируя синтез белка в межклеточных контактах, не затрагивая рецепции стероидов.

Эстрадиол способствует стимуляции транспорта глюкозы в матке крыс. Как было показано в исследованиях Meier, Gager (1987) транспорт глюкозы был наивысшим в стадии проэструс, в день, когда в сыворотке крови крыс была наивысшая концентрация эстрадиола. Введение эстрадиола овариэктомизированным крысам в дозе 0,1 мкг вызывало в 2—3 раза повышение транспорта глюкозы в матке за счет повышения количества транспортного белка или фосфорилирования. Не исключено, что различие в эндометрии в I и во II фазу менструального цикла осуществляется яичниковыми стероидами. Эти изменения в морфологии и секреторной активности играют начальную роль в эмбриоэндометриальных взаимодействиях в стадии бластоцисты и имплантации.

Обнаружен синтез специфичных для матки белков в эндометрии бабвинов и у человека, которые оказались идентичными (Bell, 1986; Fazleabas, Verhage, 1987). Эти белки подразделены на две группы с различным молекулярным весом (больше 200,000) и низким молекулярным весом от 80,000 до 37,000. В дальнейших работах Fazleabas и соавт. (1988) обнаружили регулирующую роль эстрадиола и прогестерона этих белков. Не исключено, что эти белки играют важную роль в развитии эмбриона и имплантации, при этом они синтезируются в раннюю и среднюю фазу второй половины цикла как у бабвинов, так и человека. Эндометрий в фазу секреции, т. е. в преимплантационный период обнаруживает высокие уровни эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. Роль, которую играет эстрадиол — его повышение в лютеиновую фазу в подготовке эндометрия к имплантации еще неясна. Показано синергическое действие эстрадиола и прогестерона на эндометрий у приматов для развития плодного яйца и в сохранении беременности.

Активно изучается биодоступность и фармакокинетика эстрогенов и антиэстрогенов у человека, при различных его путях введения как у здоровых испытуемых, так и при патологии. Показана различная биодоступность тамоксифена при приеме внутрь в виде таблеток и ректального введения в виде суппозиторий в дозе 40 мг. Биодоступность составляла 28—13%. Кломифен цитрат в дозе 50 мг внутрь у 28 женщин показал, что максимальная концентрация препарата достигалась через 6,48—6,65 ч после приема.

Биодоступность прогестерона при интраназальном введении (20 и 30 мг) после приема внутрь два раза в день (100 мг и 200 мг утром и вечером) показали, что соответственно максимальная концентрация при интраназальном введении дости-

галась через 30 мин и 240 мин; максимальная концентрация достигалась через 2 ч. (Tukker et al., 1986; Mikkelsen et al., 1986; Steege et al., 1986; Padwick et al., 1986; Chauhan, Varma, 1986).

Pino, Sierralta (1981) изучили *in vitro* инактивацию эстрадиоловых рецепторов путем обогащения лизосом фракции из матки крыс. Инактивирующее воздействие лизосом — обогащенной фракции на эстрадиоловые рецепторы из матки крыс в цитозоле. В процессе инкубации 25°С в отсутствие эстрадиола, инактивация эстрадиолового рецептора прямо зависит от количества присутствующей фракции обогащенной лизосомы.

Максимальная инактивация эстрадиоловых рецепторов была, когда инкубация при $\text{pH} = 7,5$ и с последующей вторичной кинетикой. Прогестероновые рецепторы также теряются в процессе инкубации, но 2 других протеина присутствуют в цитозоле (альдолаза и лактат дегидрогеназа) не изменяясь также почти и количественно в процессе этой процедуры.

Показано, что ответ клеток матки к эстрадиолу коррелируется с концентрацией внутриклеточно связанного протеина, показывая высокое родство к эстрогенам, т. н. рецептор (Anderson et al., 1972; Katzenellenbogen, Gorski, 1972). Концентрация рецепторов отчетливо изменяется в течение репродуктивного цикла у крыс и других животных (Feherty et al., 1970; Lee, Jacobson, 1971; Evand, Hähnel, 1971).

Было постулировано, что эти изменения зависят от меняющихся циркулирующих уровней как эстрадиола, так и прогестерона. Показано, что эстрадиол меняет уровень их рецептора как у крыс (Jensen et al., 1969; Gorski et al., 1970) и морской свинки матки (Jungblut et al., 1976) путем усиления биосинтеза рецепторов; эффект прогестерона на концентрацию эстрадиоловых рецепторов объясняется как замедление синтеза (биосинтеза) или как стимуляцию катаболизма рецептора (Clark et al., 1977; Coulson, Pavlik, 1977).

Исследования Pino, Sierralta (1981) показывают, что главная лизосомальная-митохондриальная фракция из матки крысы содержит активность, который инактивирует стероидные рецепторы. Kawamoto, Yamane (1980) изучили в небольшом количестве мочи (0,2—1 мл) общее количество уровней эстрогенов при нормальном менструальном цикле в моче было $17,7 \pm 5,4$ мкг/г (период фолликула), $78,8 \pm 8,8$ мкг/г (в период овуляции) и $26,7 \pm 11,2$ мкг/г (период лютеиновой фазы), при климактерии — $14,2 \pm 2,9$ мкг/г, билатеральной овариэктомии — $13,9 \pm 2,9$ мкг/г, гипофизарной аменорее — $12,0 \pm 3,2$ мкг/г, при подозрении на преждевременную менопаузу — $9,7 \pm 2,4$ мкг/г и синдроме Тернера — $13,9 \pm 3,8$ мкг/г были ниже, чем в фолликулиновую фазу нормального менструального цикла.

Применение антиэстрогенов — тамоксифена по 10 мг два раза в день или по 2 мг эстриола два раза в день является эффективной терапией у женщин в период постменопаузы и нормализует холестеринный обмен (Otto^{sson} et al., 1984), показано также влияние местного анестетика тетракаина на структуру и функцию эстрогеновых рецепторов (U^h H^{ee} K^{im} et al., 1982). Эти данные подтверждаются и в эксперименте (B^{atra} et al., 1984), где в эксперименте на овариэктомированных кроликах изучен эффект эстрадиола, вводимого в течение 7 дней в дозе 100 мкг/кг 17- β -эстрадиола или эстриола на эстрогеновые рецепторы в вагине. Показано, что эстриол в низких дозах при длительном введении, как и эстрадиол снижает количество эстрогеновых рецепторов в вагине, но общее количество рецепторов остается неизменной.

Обсуждается вопрос о множественных изменениях клеток матки крыс при эстрогеновом воздействии: прямое или опосредованное это воздействие (S^{chatz} et al., 1984), влияние меди на связывание 17- β -эстрадиола в матке крыс (S^{mith}, K^{loppen}berg, 1984), а также при других патологических состояниях (S^{chneider} et al., 1983; S^{chulster} et al., 1984; C^{edars}, J^{udd}, 1987; R^{önn}berg et al., 1987 и др.).

7.5. Стероидная рецепция матки при беременности

Большое число работ посвящено изучению рецепторов половых гормонов при беременности. В обстоятельной главе монографического характера о рецепции половых стероидов маткой (Арутюнян Н. А., Савченко О. Н., Орлов М. М., 1986) приведены литературные и собственные данные об уровне рецепторов прогестерона в матке при беременности, а также содержание рецепторов эстрадиола при беременности. Авторы указывают, что уровень рецепторов прогестерона в матке при беременности закономерно изменяется в соответствии с уровнем гормона в крови и физиологическими изменениями ткани матки на различных этапах беременности. На основании данных литературы, авторы считают, что общим для человека и животных является нарастание уровня ядерных рецепторов прогестерона в матке при беременности. Это происходит на фоне повышенного содержания прогестерона в крови, что, согласно сложившимся представлениям, должно приводить к снижению уровня рецепторов прогестерона. Тем не менее при беременности отмечается обратная картина. По-видимому, механизм гомоспецифической регуляции уровня рецепторов прогестерона в матке в условиях постоянного воздействия высоких концентраций гормонов имеет иной характер или же реализуются иные, неизвестные нам регуляторные взаимодействия между периферическими гормонами (эстрогены, прогестерон), с одной стороны, и их рецепторами — с другой.

Содержание рецепторов эстрадиола при беременности у животных (крысы, кролики, свиньи, коровы) начинает резко повышаться с первых дней беременности, достигая максимума ко времени имплантации бластоцисты, что у крыс соответствует 5-му дню беременности. Этот подъем рецепции эстрадиола указывает на их синергическое действие эстрадиола и прогестерона в обеспечении процессов имплантации. В дальнейшем уровень рецепторов эстрогенов в эндометрии существенно снижается, что связывают со значительным и стойким повышением уровня секреции эстрогенов в этот период, приводящим к снижению уровня собственных рецепторов и к транслокации их в ядро. В миометрии имеет место такая же динамика рецепторов эстрадиола, но выраженная в значительно меньшей степени.

Увеличение ядерной фракции рецепторов эстрадиола, общее для человека и животных, имеющее место в предродовый период, вероятно, способствует усилению эстрогенного влияния на миометрий, необходимого для развязывания родовой деятельности. У женщин, в отличие от животных, это происходит без существенного увеличения уровня эстрадиола в крови. В монографии В. Г. Шалапиной, В. В. Ракицкой, В. В. Абрамченко «Адренергическая иннервация матки» (Л., «Наука», 1988) специальный раздел посвящен гормонам как регуляторам сократительной функции матки при беременности.

Особое значение представляют т. н. *промежуточные соединения*. Отдельные мышечные клетки миометрия контактируют друг с другом посредством промежуточных звеньев (соединений). Эти специализированные типы межклеточных контактов были выявлены в миометрии самок крыс, морских свинок, овец и женщин при родоразрешении (Garfield et al., 1978, 1980, 1984). Размеры и количество этих соединений резко увеличивается во время родов, происходящих в срок, и их образование можно контролировать с помощью стероидных гормонов, простагландинов и родственных им соединений. Возможно, что повышенное образование промежуточных соединений необходимо для обеспечения синхронных мышечных сокращений, наблюдаемых во время родов.

Образование промежуточных соединений в мускулатуре матки увеличивается под воздействием эстрогенов, в то время как прогестерон частично снижает этот эффект. Простагландины вызывают усиление синтеза промежуточных соединений в миометрии. Стимуляция размеров этих соединений и их количества, вызываемая эстрогенами, угнетается индометацином, а это заставляет предположить, что простагландины являются при этом промежуточными веществами.

Эстрогены использовали клинически с целью созревания шейки матки, но результаты этих исследований сомнительны

(Хоукинс Д. Ф., Хиллиер К., 1987). Gordon, Calder (1977) сообщили о достижении размягчения шейки матки под действием эстрадиола, хотя другие исследователи сообщили о том, что эстрадиол дает лишь незначительный эффект (Thierry et al., 1978), или же указывали на то, что эффективное размягчение шейки матки достигается только при использовании таких доз эстрадиола, которые также индуцируют сокращения матки (Cragt, Yovich, 1978).

Первые отчетливые данные о том, что эстрогены оказывают стимулирующий эффект на миометрий были проведены в 1925 г. Frank, Bonham, Gustavson. Эти авторы показали, что введение овариэктомированным крысам эстрогенов вызывает ритмические сокращения матки. Эти наблюдения положили основание для разработки теории наступления родов с включением в этот процесс эстрогенов, которые приводят к ритмическим сокращениям матки. За последние двадцать лет, в связи с развитием радиоиммунных методов определения гормонов, наши знания о роли эстрогенов в начале родов значительно продвинулись вперед. Anderson, Webb, Turnbull (1981) указывают, что уже в 1956 г. Brown показал, что при беременности у человека постоянно повышается экскреция эстрогенов с мочой, при этом эстриол увеличивается в 1000 раз, эстрон и эстрадиол меньше, чем эстриол в 100 и 50 раз соответственно. Это повышение экскреции эстроенов в моче при беременности было связано с находками биохимического плана об образовании эстрогенов в плаценте и у плода и в конце 1950 — начале 1960 гг. в лаборатории Egon Diczfalussy в Каролинском университете в Стокгольме. Diczfalussy и соавт. впервые показали, что плод и плацента представляют в плане синтеза эстрогенов единую эндокринную систему и дали ей название система — мать—плацента—плод.

При введении эстрогенов в поздние сроки беременности у человека в ранних работах Pinto и соавт. (1964) из Аргентины было показано, что внутривенная инфузия 100 мг 17- β -эстрадиола женщинам при доношенной беременности повышает маточную активность, и может даже приводить к началу родовой деятельности (Pinto et al., 1967). В некоторых исследованиях (Järvinen et al., 1965) были подтверждены результаты работ Pinto и соавт. при внутримышечном введении эстрадиола, но в более ранней работе Kelly (1961) при использовании идентичных доз эстрогенов эффекта не было отмечено. В последующем Klorper и соавт. из Абердина (1973) исследовали влияние эстрогенов при их приеме внутрь (эстриола и стильбестрола) на маточную активность в поздние сроки беременности, а также при интраамниальном их введении. В большинстве наблюдений результаты были отрицательными. Данные работ Pinto и соавт. (1964, 1967) трудно интерпретировать, так как

наши знания недостаточны о нормальных физиологических изменениях, имеющих место при доношенной беременности у человека. Однако, так как концентрация 17- β -эстрадиола в крови матери не изменяется в течение недели, предшествующей началу родов или в родах (Turnbull et al., 1974), то трудно объяснить данные, наблюдаемые Pinto и соавторами. Наши данные по определению радиоиммунным методом эстриола, эстрадиола, прогестерона и Ca^{2+} в сыворотке крови: с началом родов эти уровни имеют тенденцию к снижению по сравнению со сроком беременности 38—39 нед. беременности, однако эти данные статистически недостоверны ($p > 0,05$, Абрамченко В. В., Бетоева И. М., 1986; Бетоева И. М., 1987).

При местном применении 17- β -эстрадиола, эстриола (интравагинально, экстраовуляторно) некоторыми исследователями показано созревание шейки матки. Однако неясно, проявляется ли этот эффект за счет местного действия эстрогенов на шейку матки или это может вторичным эффектом — за счет повышения маточной активности этими гормонами, так как имеются данные о том, что маточные сокращения типа Брекстон—Гикса (большие маточные сокращения) могут приводить к созреванию шейки матки (Абрамченко и др., 1964, 1987).

В исследованиях Deaver, Guthrie (1980) показано, что при беременности не имеется отчетливого изменения в цитоплазме эстрогеновых рецепторов с 10 до 20 дня цикла. Цитоплазматический 17- β -эстрадиол был выше на 20-й день как у беременных свиней, так и небеременных ($p < 0,05$ — нормальный цикл у свиней длится 19—21 день).

Цитоплазматический прогестерон отчетливо снижается на 14—16-й день у небеременных свиней и был отчетливо выше на 16 и 20-й день у беременных, по сравнению с небеременными ($p < 0,05$). Секреция эстрогенов бластоцистами у свиней играет роль блока лютеолитического эффекта матки и сохранения беременности. Mergui и соавт. (1984) показали, что эстрогеновые и прогестероновые рецепторы были обнаружены в шейке матки с высоким превалированием в эпителии эндометрикса. При этом изменения во время беременности включает падение свободных цитозольных фракций обоих типов рецепторов и, возможно, более их значительное повышение в синтезе наблюдается в более поздние сроки беременности. Ichikawa, Tamada (1980) показали, что эстрогены способствуют повышению пластичности матки необходимого для нормального развития плода, однако механизм этого не ясен. Эстрогены и прогестерон способствуют накоплению в матке коллагена и мукополисахаридов. Таким образом, эстрогены улучшают пластичность матки у беременных крыс и поддерживают на соответствующем уровне внутриматочное давление для растущего плода в поздние сроки беременности.

Интерес представляют также работы в которых показано местное влияние плаценты на концентрацию 17- β -эстрадиола в матке и прогестерона у беременных морских свинок. Vatra, Thorbert (1981) показали, что уровни 17- β -эстрадиола и прогестерона в различных отделах матки, беременном роге и небеременном роге были *наивысшими* в небеременном роге и самыми низкими в околоплодной и подплацентарной ткани (в середине и в конце беременности исследования были проведены). Эти данные убедительно показывают *отсутствие* локального плацентарного влияния на концентрацию эстрадиола и прогестерона в матке. В некоторых работах показано (Kaloo et al., 1978), что в процессе беременности у морской свинки уровень 17- β -эстрадиола не имеет существенного значения. О факторах, регулирующих эндокринную функцию плаценты, известно очень мало (Р. Хип, А. Флинт., 1987).

Прогестерон является основным по количеству предшественником только во время беременности. Хотя прогестерон часто называют «гормоном беременности», его называют также «бесполезным гормоном», так как сам по себе он обычно не действует. Р. Хип, А. Флинт (1987) полагают, что прогестерон оказывает множественное влияние на материнский организм в плане поддержания беременности. Он задерживает овуляцию; подавляя секрецию ЛГ гипофизом; действует на эндометрий, подготавливая его к приему зародыша; подавляет сократительную активность миометрия, благодаря чему нормально происходит имплантация и предотвращается экспульсия плода.

Для определения последнего свойства Ксапо (Csapo) ввел понятие о «прогестероновом блоке» сократительной активности миометрия. Прогестерон угнетает координированные сокращения и электрическую активность миометрия не только путем прямого действия на матку, но и за счет подавляющего действия на высвобождение *окситоцина* из гипоталамуса. Гипотезу «прогестеронового блока» нельзя применять в равной степени ко всем видам животных, поскольку, хотя и было показано действие прогестерона на сократительную активность миометрия у крысы, овцы и человека, эти эффекты не всегда носили у них тот же характер, что у кроликов. В основе угнетающего действия прогестерона на активность миометрия лежит, по-видимому, изменение ионной проницаемости и доступности внутриклеточного кальция в клетках мишенях. Vatra, Thorbert (1981) считают, что плацента имеет отрицательный (негативный) эффект на концентрации 17- β -эстрадиола и прогестерона в матке, так как их концентрации в местах прямо под плацентой и перифетальной стороне ниже, чем напротив плаценты и параплодовой стороне.

Фактически, в большинстве опытов, *наивысшая* концентрация стероидов была обнаружена в пустом, небеременном роге Эти, казалось бы, неожиданные результаты, однако объяснимы и вполне совместимы с концентрациями эстрадиола и прогестерона в плаценте. При этом концентрация прогестерона в плаценте была почти такой же, как и концентрация в матке, в то время как плацентарный эстрадиол был даже ниже, чем его концентрация в матке. *Batra* с соавт. (1979) сообщили чрезвычайно интересный факт, отмеченный у человека, где плацентарный эстрадиол и концентрации прогестерона были от 6 до 30 раз выше, чем в матке. Очень низкие уровни эстрадиола в плаценте совместимы с утверждением о том, что плацента морской свинки не синтезирует эстрадиол в каких-либо значительных количествах (*Ainsworth, Ryan, 1966; Kalloo, Bhavani, 1978*).

В 1980 г. *Batra* и соавт. сообщили, что концентрация прогестерона в матке не меняется в процессе беременности, а в плазме крови повышается в 30—64 раза. Таким образом, авторы считают, что количество несвязанного прогестерона, которое имеется в небеременном роге (матки), возможно, не меняется в течение беременности и, по-видимому, не имеет локального влияния плаценты на концентрацию прогестерона в матке, так как концентрация прогестерона в матке беременной морской свинки очень низкая по сравнению с маткой человека.

Удивляет, однако, отчетливое повышение при беременности у морских свинок огромное повышение в плазме крови концентрации прогестерона в 30—70 раз (1). Недавно было высказано предположение, что низкий уровень эстрадиола в матке необходим, возможно, для поддержания физиологии матки при беременности (*Batra, 1979*). У человека это, возможно, достигается угнетением рецепторов эстрадиола высокой концентрацией прогестерона в матке (*Batra et al., 1978, 1979*). *Winston, Leuhg (1982)* показали, что цитоплазматические эстрогеновые рецепторы повышались в 2,5 раза во время родов, а также достигали максимума к 15 дню лактации. Таким образом, отмечается пик эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в процессе родов. Эти пики могут быть функционально связаны с механизмом сокращения матки в процессе родов. Эстрогеновые рецепторы, но не прогестероновые рецепторы присутствуют в маммарной железе во время беременности, лактации.

Ueda и соавт. (1986) у взрослых кастрированных овец инфузировали 17- β -эстрадиол в течение 3-х недель. У 12% повышался вес тела, а у 20% повышался общий объем крови главным образом за счет увеличения плазмы крови, в 13% снижалось артериальное давление и в 40% повышалась частота сердечных сокращений. Изменения в объеме плазмы крови

коррелировалась с изменениями в концентрации эстрадиола. Большинство жидкости оставалось в интерстициальном пространстве.

У беременных объемы крови увеличились на 35—45% по сравнению с небеременными. Среди других изменений со стороны сердечно-сосудистой системы отмечено снижение артериального давления — диастолического на 10—15 мм рт. ст., а частота сердечных сокращений повышалась на 10—15 уд./мин. при введении эстрадиола в дозах от 6,7 до 33 мг/кг/день. Показана роль витамина Д, связывающего белок кальций в матке крыс и показан различный эффект эстрогенов, тамоксифена, прогестерона и беременности на аккумуляцию и клеточную локализацию (Bruns et al., 1988), а также показана роль эстрогенов и прогестинов на выделение и синтез пролактина у обезьян (Bethea, Yuzuriha, 1986) и на выделение ГРГ (Smith, 1984).

Из отечественных исследований наиболее обстоятельной является работа Ю. Л. Волкова (1989), в которой на основании проведенного экспериментального радиоизотопного исследования на животных установлена прочная связь радиоактивного эстрадиола с клетками миометрия при локальном способе введения гормона. Полученные данные экспериментального исследования, по мнению Ю. Л. Волкова, свидетельствуют о переносе меченого эстрадиола из цитоплазмы в ядро клетки, накоплении его в ядерной субстанции клеток миометрия и пролонгированного действия гормона, обеспечивающего более быстрый эффект ускоренной подготовки родовых путей беременных к родам. На этой основе разработан способ локального (вагинального и ректального) введения эстрогенных гормонов для ускоренной подготовки беременных к родам и родовозбуждению.

Дердь Дёри (1981) применял отечественный препарат сигетин внутривенно в дозе 40—60 мг или 600 мг в таблетках (3 раза в день по 2 табл. в дозе 100 мг в одной таблетке) с целью родовозбуждения и родостимуляции при сроке беременности 34—38 недель беременности. Применение сигетина оказалось эффективным во всех случаях, при этом не отмечено побочных реакций, как при применении, например, простагландинов. Экспериментальные исследования автора показали, что под влиянием сигетина возрастает синтез простагландинов, улучшается его реализация; отмечается усиление маточно-плацентарного кровообращения, дети все родились с высокой оценкой по шкале Апгар, выше даже, чем при физиологическом течении родов. Danilos и соавт. (1988) проводили индуцирование сократительной активности матки эстрадиолом, его влияние на лактацию и концентрацию гормонов в сыворотке крови. У 28 беременных (из них у 18 первородящих) вводили

внутримышечно эстрадиол-бензоат — 2×5 мг в течение трех дней. Радиоиммунным методом определяли уровни пролактина, эстриола, эстрадиола, прогестерона и плацентарного лактогена в сыворотке крови беременных, у которых сократительная функция матки индуцировалась эстрадиолом. Показано, что эти данные существенно отличались от физиологических родов. Оказалось также, что премедикация родов эстрадиолом замедляет в среднем на 3 дня появление лактации.

7.6. О взаимосвязи стероидных рецепторов в матке и в сыворотке крови

Э. Р. Баграмян (1988) указывает, что эстрогены вызывают в миометрии ряд биохимических и физиологических изменений, играющих важнейшую роль в обеспечении мышцы матки пластическим субстратом и энергетическим материалом. Влиянием эстрогенов объясняются гиперплазия и гипертрофия клеток миометрия, увеличение синтеза РНК и белков актомиозинового комплекса, усиление синтеза и активности ферментных систем, повышение энергетического обмена, накопление гликогена, АТФ, креатинфосфата, изменения мембранного потенциала клеток и другие изменения, обеспечивающие рост плода и сократительную активность мышцы матки в родах. Г. И. Герасимович и соавт. (1984) указывают, что в последние годы получены экспериментальные данные, указывающие на важную роль эстриола в регуляции моторной активности миометрия. В частности, авторы показали, что введение эстриола подопытным животным в последние дни беременности приводит к значительному ослаблению родовой деятельности.

Ю. Л. Волков (1989) при местном применении эстрадиола не выявил повышения содержания эстрогенов в сыворотке крови беременных, что свидетельствует, по мнению автора, о значительном снижении экстрагенитального влияния гормонов на печень беременных. Этот факт еще раз свидетельствует, что при локальном способе введения эстрадиол накапливается в тканях органах—мишенях—матке, оказывая местный эффект на гормонально зависимый орган. Этот способ подготовки родовых путей наиболее эффективен в более поздние (37—40 нед.) сроки беременности. Batra, Bengtsson (1978) провели в сравнительном аспекте концентрацию эстрадиоловых и прогестероновых рецепторов в миометрии и их взаимосвязь с концентрацией стероидных гормонов в периферической крови. $17\text{-}\beta$ -эстрадиол и прогестерон определяли у 33 беременных в конце беременности в плазме крови и в миометрии, а также и в середине беременности. Установлено, что концентрация эстрадиола в миометрии в середине беременности была ниже, чем концентрация его в плазме крови. Это соотношение миометрий-плазма было 0,7. Относительно концентрации в

плазме крови, в миометрии эстрадиол повышается незначительно от среднего срока беременности к концу беременности, при этом это соотношение составило 0,2.

Хотя концентрация прогестерона в миометрии была значительно выше, чем в плазме крови в середине беременности и соотношение составило 2,2, но был ниже, чем в плазме в конце беременности, т. е. это соотношение было только 0,6. Таким образом, концентрация эстрадиола в миометрии (нанogramм на грамм) в середине беременности были ниже ($1,6 \pm \pm 0,6$ нг/мл), чем в плазме крови ($2,9 \pm 1,0$ нг/мл), в то время как концентрация прогестерона в миометрии ($54,7 \pm \pm 16,9$ нг/мл) был в два раза выше, чем в плазме крови ($27,2 \pm 8,4$ нг/мл). По данным Lantta и соавт. (1983) корреляции между стероидными рецепторами и уровнями эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови не выявлено. В то же время у беременных женщин авторы *не обнаружили* цитоплазматических стероидных рецепторов в маточных артериях. Вероятно, высокие уровни в сыворотке крови эстрадиола могут способствовать переносу эстрадиола из цитоплазмы в ядро.

Недавно показано, что катехол-эстрогены, которые являются главными метаболитами эстрадиола, повышают образование простагландинов в матке даже больше, чем исходное соединение (Kelly, Abel, 1981). Gross и соавт. (1988) изучили катехол-эстрогены в венозной крови матери и вене и артерии пуповины при родах через естественные родовые пути и при элективном кесаревом сечении. Катехол-эстрогены в пупочной артерии и пупочной вене были выше при физиологических родах, чем при оперативном родоразрешении. При этом важна роль катехол-эстрогенов в синтезе простагландинов и в потенцировании катехоламинов через конкурирующее угнетение катехол-о-метил-трансферазы, показывая, что катехол-эстрогены могут играть важную роль в триггерном вовлечении в начало родов и родоразрешения у человека.

Как известно, инактивация катехоламиновых нейромедиаторов осуществляется путем метилирования 3-ОН-группы катехолового кольца. Реакцию катализирует катехол-О-метилтрансфераза, использующая S-аденозилметионин в качестве донора метильной группы (Страйер, Л., 1985).

Катехол-эстрогены также потенцируют липолитический эффект адреналина в выделении арахидоновой кислоты из фосфолипидов (Askergran et al., 1980). Более того, активность катехол-О-метилтрансферазы, -энзима, первоначального важного в метаболизме катехол-эстрогенов и катехоламинов, обнаружен в очень высокой концентрации в decidua vera у человека, особенно во время беременности и достигает максимума к концу беременности (Linnete, MacDonald., 1983). Lahav и соавт. (1980) также показали, что соотношение эстрадиол/прогесте-

ров в периферической плазме крови при физиологических родах было выше, чем при селективном кесаревом сечении (прогестерон — $2,05 \pm 0,26$ против $1,96 \pm 0,29$ нг/мл ткани, $p < 0,025$) и эстрадиола соответственно — $33,6 \pm 5,2$ против $26,4 \pm 3,8$ нг/мл. При родовозбуждении окситоцином — $2,50 \pm 0,47$ нг/мл, а концентрация эстрадиола была выше — $41,4 \pm 3,2$ нг/мл. cAMP была $29,8 \pm 1,5$ и $30,6 \pm 8,0$ и $35,9 \pm 3,9$ нмоль/100 мг ткани при физиологических родах, при родовозбуждении окситоцином и при операции кесарева сечения без родовой деятельности. Таким образом, у человека не выявлено отчетливых изменений уровня эстрадиола и прогестерона в периферической крови до начала спонтанных родов.

В исследовании Наиккатаа, Wichmann (1977) изучен уровень прогестерона в миометрии у беременных женщин, которые были подвергнуты операции кесарева сечения. Гомогенаты миометрия изучались в виде четырех фракций: ядерного, митохондрий, в микросомах и цитозоле; путем радиоиммунного метода определялся прогестерон. В 15 цитозольных фракциях была определена концентрация эстрогена и эстрадиола. Отметим в первую очередь, что концентрация прогестерона (нг/мг белка) в миометрии человека была *наивысшей* в образцах миометрия, взятого в процессе родов, чем при селективном кесаревом сечении. Эти данные были статистически достоверны в фракциях ядерных и микросомах ($p < 0,05$). Абсолютная концентрация прогестерона была самой низкой в ядрах и *наивысшей* в микросомах. Относительные концентрации прогестерона были одинаковы в четырех фракциях в двух группах. Эти данные показывают, что не имеется существенного снижения прогестерона в миометрии во время родов. Средняя концентрация эстрогена была *наивысшей*, чем средняя концентрация эстрадиола в цитозольной фракции миометрия в поздние сроки беременности. Schwarz и соавт. (1977) выявил прогестерон-связывающую субстанцию, которая локализуется в области амниона и в конце беременности эта субстанция сильно повышена в плодовой части мембраны. Таким образом, по мнению Schwarz и соавт. (1977) при поздних сроках беременности в плодных оболочках обнаружено появление уникального прогестеронсвязывающего белка, так что незадолго до родов возможно происходит местное выведение прогестерона, не определяемого в плазме периферической крови.

Большой интерес представляют новые данные относительно потребности в гормонах у беременных крольчих: неполноценная беременность и нарушения развития плода, возникающие в результате воздействия гормональным антагонистом в субабортной дозе (Jost, 1986). Известно, что развитие беременности у кроликов зависит от продукции прогестерона яичниками. Недостаток продукции стероидных гормонов яичников

приводит либо к развитию аборта, либо к «неполноценной беременности» и к нарушениям в развитии плодов. Введение беременным крольчихам RU 486/250; 500; 750 мкг или 1 мг с 1, 2, 3 или 5 дня по 11 день беременности — препарата с антипрогестиновой активностью в субабортивных дозах вызывало состояние дефицита в организме гормонов яичников с последующим развитием неполноценно протекающей беременности и нарушением развития плодов: уменьшением размеров плодов, недоразвитием глаз, нарушением развития головного и спинного мозга.

Наши данные (Абрамченко В. В., 1973) при применении оксипрогестеронкапроната в дозе на курс лечения от 2000 до 4000 мг внутримышечно не оказывало неблагоприятного развития влияния на плодов и новорожденных детей. Идентичные закономерности выявлены при применении отечественного препарата — сигетина при лечении гипотрофии плода, гипоксии плода (Абрамченко В. В., Новиков Е. И., 1982; Осипова Е. П., 1983, 1985 и др.).

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что основная роль в поддержании беременности принадлежит прогестерону. К числу других эндокринных факторов, играющих ту или иную роль в начале родов, относятся активация гипофизарно-надпочечниковой системы плода и повышение секреции плодом кортикостероидов, увеличение секреции эстрогенов и простагландинов и расслабление лонного сочленения под воздействием релаксина, а на второй стадии родов — выброс окситоцина из гипофиза.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ

В настоящее время накоплено большое количество экспериментальных данных, указывающих на участие ионов кальция и магния в регуляции жизненно важных процессов. Наиболее обстоятельные исследования о регуляции внутриклеточной концентрации кальция в мышцах и транспорта кальция в гладких мышцах освещены в двух фундаментальных монографиях: М. Д. Курский, С. А. Костерин, З. Д. Воробец «Регуляция внутриклеточной концентрации кальция в мышцах», Киев, «Наукова думка», 1987 г. и С. А. Косгерин «Транспорт кальция в гладких мышцах», Киев, «Наукова думка», 1990 г. С. А. Костерин (1990) подчеркивает, что с практической точки зрения познание функциональной роли Ca^{2+} -транспортирующих систем в гладкомышечной клетке, изучение регуляции активности этих систем фармакологическими веществами, открывает перспективы коррекции нарушений внутриклеточного кальциевого гомеостаза, приводящих к ряду серьезных патологий (слабость родовой деятельности, гипертоническая болезнь, атония кишечника и др.). Кроме того, автор указывает, что среди гладкомышечных клеток миометрий занимает особое положение, что обусловлено, в частности, той специфической функцией, которую матка выполняет в организме.

Во-первых, требование к обеспечению высокой надежности и автоматизма этой функции привело к появлению в процессе эволюции механизмов саморегуляции, отличающих поведение клеток миометрии от других клеток гладкой мышцы, миокарда и поперечнополосатой мышечной ткани. Кроме половых гормонов, являющихся эффективными регуляторами контрактильной функции гладкомышечной клетки матки, сократительная активность миометрии контролируется гормонами гипофиза, ионами, медиаторами, механическим растяжением (миоциты матки сочетают в себе свойства сократительной и рецепторной систем). Во-вторых, в связи с проблемой механизма кальциевого контроля процессов сокращения и расслабления гладкой мышцы особый интерес представляет следующий факт: именно на ткани миометрии было продемонстрировано, что физиологически активные вещества — регуляторы сократительного ответа гладкомышечной клетки — обладают способностью модифицировать активность мембраносвязанной АТФазы, предположительно имеющей отношение к энергозависимому переносу Ca^{2+} из гладкомышечной клетки в межклеточное пространство (окситоцин, брадикинин, вазопрессин, простагландины) и эстрогенов.

В ряде современных обстоятельных обзоров литературы в хронологическом аспекте рассматривается роль кальция в организме (Wiercinski, 1989). В современном исследовании Mani, Kau (1990) из желудка цыплят методом аффинной хроматографии, ионо-обменной хроматографии и гель-фильтрации выделен и очищен новый Ca^{2+} -связывающий белок гладких мышц с молекулярной массой 11000 Д (30 мкг/г ткани). С. А. Костерин, Н. Ф. Браткова, М. Д. Курский (1985) предложен механизм кальциевого контроля расслабления миомерия. Авторы особое внимание уделяют роли сарколеммы и митохондрий в обеспечении кальциевого контроля расслабления миомерия, в частности, методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии показано, что содержание прочно связанного кальция в митохондриях и сарколемме миомерия крупного рогатого скота составляет 160 ± 10 и 30 ± 10 мкмоль на 1 кг веса влажной ткани соответственно. При этом Ca^{2+} -аккумулирующая емкость митохондрий (350 нмоль на 1 мг белка) значительно выше, чем в случае везикул сарколеммы (30 нмоль на 1 мг белка).

Электрофизиологическими исследованиями доказано существенное значение сарколеммы, в которой локализованы быстрые и медленные потенциалнезависимые кальциевые каналы в обеспечении сокращения гладких мышц (М. Ф. Шуба, 1981; Casteels, Droogmans, 1982). Что же касается механизма кальциевого контроля расслабления гладкомышечной ткани, то данные о нем весьма неоднозначны. С одной стороны, есть основание полагать, что сарколемме принадлежит ведущее значение в релаксации механического напряжения гладких мышц и, в частности, миомерия (Soloff, Sweet, 1983; Kwan et al., 1983). В этой субклеточной структуре идентифицированы две системы активного транспорта Ca^{2+} , осуществляющие его перенос из миоцитов в межклеточное пространство: Na^+ и Mg^{2+} , АТФ-зависимая (С. А. Костерин и соавт., 1983; Н. Ф. Браткова и др., 1982; Grover., 1980).

Показано, что неэлектрогенный натрий-кальциевый обмен в гладких мышцах способен обеспечить поддержание Ca концентрации в миоплазме не ниже 10^{-5} (С. Н. Орлов, Ю. В. Постнов, 1979).

Можно предполагать, что именно кальциевый насос сарколеммы как транспортная система, обладающая высоким средством к субстрату переноса (Toescu et al., 1984), принимает участие в обеспечении релаксации напряжения гладкой мышцы. С другой стороны, доказано наличие энергезависимого транспорта Ca^{2+} в митохондриях, выделенных из миомерия (Malmström et al., 1977; Batra, 1982). Установлено, что ингибиторы метаболических процессов в митохондриях существенно подавляют обмен кальция в миоцитах матки (Batra, 1982). По мнению Batra (1982) митохондриям принадлежит домини-

рующая, по сравнению с другими субклеточными структурами, роль в обеспечении расслабления миомерия. С. А. Костерин и соавт. (1988) полагают, что механизм кальциевого контроля расслабления миомерия сводится к следующему. Система неэлектрогенного $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -обмена поддерживает концентрацию Ca^{2+} в миоплазме на уровне 10^{-5} М. Понижение концентрации ионизированного кальция в миоцитах в диапазоне $10^{-5} - 10^{-8}$ М и соответственно расслабление миомерия осуществляется совместно Ca^{2+} — транспортирующими системами митохондрий и сарколеммы на фоне закрывания быстрых и медленных потенциалзависимых и хемочувствительных потенциал-независимых кальциевых каналов плазматической мембраны.

Митохондрии, аккумулируя значительное количество Ca^{2+} , быстро понижают его концентрацию в цитоплазме до $10^{-6} - 10^{-7}$ М, при которой проявляется эффективное действие кальциевого насоса сарколеммы, обладающего высоким сродством к субстрату переноса. Таким образом, кальциевый насос сарколеммы осуществляет тонкую регуляцию концентрации Ca^{2+} в миоцитах.

При изучении кальциевого контроля сократительной активности миомерия М. Д. Курский и соавт. (1987) полагают, что одна из главных задач, возникающая при изучении механизмов регуляции уровня кальция в миоцитах, заключается в количественной оценке вклада отдельных путей трансмембранного переноса этого катиона в обеспечение сокращения и расслабления мышечной ткани. На основании проведенных исследований, авторы полагают, что одна из непосредственных причин повышения сократительной активности матки под действием входящих в клетку ионов двухвалентных металлов заключается в повышении концентрации ионизированного кальция в миоцитах вследствие ингибирования активности системы АТФ-зависимого выброса Ca^{2+} из миоплазмы в межклеточное пространство. Таким образом, активация сокращения гладкомышечных клеток миомерия осуществляется не только посредством увеличения проницаемости плазматической мембраны для входящего кальциевого тока, но и за счет ингибирования активности кальциевого насоса сарколеммы, обеспечивающего трансмембранный перенос Ca^{2+} из миоплазмы в межклеточное пространство.

Что же касается кальция, кальмодулина и циклазной системы, а также кальция как внутриклеточного посредника, то согласно современным представлениям, в невозбудимых клетках, например, гепатоцитах, тимоцитах, миоцитах, лейкоцитах, и клетках экзо- и эндокринной секреции увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} не связано с деполяризацией плазматической мембраны, а происходит в результате гормонального взаимодействия, источником Ca^{2+} является

внутриклеточное депо (эндоплазматическая сеть, митохондрии) при участии специфического посредника 1, 4, 5-инозитолтрифосфата, образующегося из фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата плазматической мембраны в результате активации Ca^{2+} -активируемой фосфолипазы C, расщепляющей этот фосфолипид на диацилглицерид и инозитол-1, 4, 5-трифосфат, который индуцирует высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматической сети. Диацилглицерид также выполняет функцию внутриклеточного посредника, но через активацию мембраносвязанной протеинкиназы C, и через высвобождение арахидоновой кислоты, превращающейся в простагландины, простаглицлин, тромбоксан и лейкотриены. В последнем случае из диацилглицерида под влиянием Ca^{2+} — зависимой фосфолипазы A_2 высвобождается арахидоновая кислота. Другие фосфолипиды, и прежде всего фосфатидилхолин, также подвергаются ферментативному гидролизу фосфолипазой A_2 и служат дополнительным источником арахидоновой кислоты (Н. А. Федоров, М. Г. Радуловацкий, Г. Е. Чехович, 1990). Таким образом, Ca^{2+} только иногда, например, при индукции нейросекреции, действует как основной внутриклеточный посредник деполяризующего агента, а в большинстве случаев действие внутриклеточного Ca^{2+} вовлекает метаболиты фосфатидилинозитола, арахидоновой кислоты, циклазные и трансметилазные системы клетки и идет параллельно с их эффектами или дополняется и модулируется ими.

Во-первых, это может быть связано с первичной активацией или ингибированием аденилатциклазы и трансметилаз мембраны их агонистами и ингибиторами; во-вторых, с модулирующим действием комплекса Ca^{2+} — кальмодулин на активность аденилатциклазы и фосфодиэстеразы цАМФ; в-третьих, с активацией или ингибированием аденилатциклазы продуктами циклооксигеназного превращения арахидоновой кислоты. Увеличение или уменьшение внутриклеточной концентрации цАМФ и цГМФ может действовать аналогично Ca^{2+} , противоположно или пролонгировать функциональные ответы клетки.

Кратковременное увеличение концентрации свободного Ca^{2+} внутри клетки является пусковым механизмом (сигналом) для различных биологически важных функций и процессов: сокращения мышц, секреции гормонов и нейромедиаторов, синтеза ДНК, изменения форм и движения клеток, транспорта различных ионов через клеточные мембраны, модуляции активности многих ферментов. Такое кратковременное увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме клетки возможно благодаря наличию в плазматических мембранах и эндоплазматической сети Ca^{2+} — АТФазных насосов, которые в отсутствие каких-либо стимулов поддерживают концентрацию Ca^{2+} в клетке в пределах 10^{-8} — 10^{-7} моль/л, работая против градиента кон-

центрации, поскольку в экстраклеточной жидкости концентрация Ca^{2+} составляет $10^{-2} - 10^{-3}$ моль/л.

Митохондрии, эндоплазматическая сеть являются внутриклеточными депо Ca^{2+} , и при определенных ситуациях кратковременные увеличения концентрации Ca^{2+} в цитозоле создаются за счет мобилизации Ca^{2+} из этих депо и последующего депонирования в них. Высокая эффективность Ca^{2+} — АТФазных насосов необходима не только для быстрого прекращения ответа на биологический стимул, но и для предупреждения повреждающего действия внутриклеточного Ca^{2+} , так как известно, что избыточное поступление его в клетки является одной из самых общих причин их гибели (Н. А. Федоров и др., 1990).

В исследованиях Carsten (1973, 1974a, 1974b) было показано, что половые гормоны (прогестерон, простагландин F_{2a} , окситоцин) в Ca^{2+} — АТФазном насосе могут изменять маточную активность. Эти данные нашли подтверждение и в других работах, в которых показано, что под влиянием половых гормонов происходит изменение выделения Ca^{2+} (Auceli et al., 1985; Casteels et al., 1985). Известный шведский исследователь Batra (1986) изучил эффекты применения эстрогенов и прогестерона на поглощение Ca^{2+} миометрием кролика и гладкими мышцами нижних отделов мочевого тракта (уретра, мочевой пузырь), т. к. показано, что эстрогеновые рецепторы присутствуют в тканях нижних отделов мочевого тракта (Iosif, 1981; Batra, Iosif, 1983). Кроме того, было показано, что введение эстрогенов повышает концентрацию адренорецепторов (Larsson et al., 1984) и количество мускариновых рецепторов (Levin et al., 1984). Повышение количества адренорецепторов после введения эстрогенов было показано также еще в более ранней работе Williams, Lefkowitz (1977). Кроме этих эффектов, было также показано, что эстрогены могут оказывать прямой эффект на проницаемость клеточной мембраны для различных ионов, особенно для Ca^{2+} (Batra, Bengtsson, 1978; Batra, 1980; Batra, Sjögren, 1983). Batra (1977) показал, что прогестерон повышает общее количество Ca^{2+} в ткани миометрия, а при выделении митохондрий из ткани — они способны накапливать большие количества Ca^{2+} . В то же время, обработка гормоном релаксином изменяет кинетические свойства киназы легкой цепи миозина в культуре клеток миометрия крысы.

Чрезвычайно актуальны экспериментальные работы для акушерской практики о роли внутриклеточных запасов Ca^{2+} в контрактильных ответах матки на отдельные агонисты. Так, влияние половых гормонов, в частности 17- β -эстрадиола и прогестерона на стимулированный агонистом распад инозитоловых фосфолипидов в гладкой мышце матки крыс был изучен Ruzysky, Triggle (1987). Влияние активатора кальциевых ка-

жалов ВАН-К-8644 на подводящую кишку и рога матки морской свинки было показано в работе Солте — Солте-гипс и соавт. (1987).

Показана также роль Ca^{2+} в регуляции репродуктивной системы человека и животных. Так, в новой концепции регуляции функции желтого тела Hansel, Dowd (1986) среди пяти основных положений этой концепции выделяет роль Ca^{2+} и его роль в синтезе прогестерона в желтом теле животных, т. е. лютеолиз может осуществляться лишь при мобилизации Ca^{2+} и активации арахидоновой кислоты. Повышение внутриклеточного Ca^{2+} концентрации связано с экзоцитозом и быстрым выходом окситоцина из секретирующих гранул больших гранулезных клеток. Из других работ в плане нашего изложения заслуживает внимания исследование Polliotti и соавт. (1989) о влиянии внеклеточного кальция и калиевой деполаризации на освобождение хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена эксплантатами плаценты человека.

Большого внимания заслуживает проблема о роли кальция в высвобождении катехоламинов из терминалей адренергических нервов. В настоящее время принято считать, что повышение концентрации кальция в клетке служит сигналом для инициации секреции нейромедиаторных веществ, хотя точный механизм действия кальция пока не раскрыт. М. П. Блаустейн (1982) указывает на следующий порядок событий в терминалях катехоламинергических нервов: деполаризация терминали (распространяющимся потенциалом действия) — повышенная проницаемость мембраны для кальция — непосредственный вход кальция — повышение (Ca^{2+}) — высвобождение медиатора путем экзоцитоза содержимого синаптических пузырьков.

Механизм инициации экзоцитоза не выяснен, однако есть веские основания думать, что в нем, возможно, принимает участие модулируемый кальцием белок, обладающий высоким сродством и избирательностью для кальция (полунасыщение для кальция составляет порядка 10^{-6} М). Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в покоящемся нейроне равняется примерно 10^{-7} М; в период активности (Ca^{2+}) может повышаться до 10^{-6} или 10^{-5} М. Связывание кальция в клетке и севестрационные механизмы быстро снижают (Ca^{2+}) до уровня покоя, но весь поступивший кальций в итоге должен быть выведен из терминалей, вероятно, с помощью механизма, обменивающего натрий на кальций. В этой связи следовало бы упомянуть, что высвобождение, индуцируемое ионфорами кальция, по мнению Д. Дж. Триггл, заслуживает большого внимания. Ионфоры — носители ионов — большая и продолжающаяся увеличиваться группа веществ, природных и синтетических, которые обладают способностью образовывать комплексы с ио-

нами и транспортировать последние через клеточные и искусственные мембраны.

Ионофоры кальция — X-637A и A-23187 служат носителями Ca^{2+} и способны инициировать разнообразные события независимо от активации специфических рецепторов. К подобным событиям относятся сопряжения стимул-секреция и возбуждение-сокращение в различных системах, активация лимфоцитов, повышение проницаемости K^+ , торможение клеточной агглютинации, хемотаксис нейтрофилов, активация яйцеклетки и т. п. Часто события, индуцируемые указанными ионофорами, очень похожи на те, которые инициируются активацией специфических рецепторов, свидетельствуя тем самым, что основная функция ионофоров состоит в обеспечении поступления в клетку Ca^{2+} с помощью процесса (или процессов), протекающего помимо физиологического поступления иона. Однако ни один из указанных ионофоров не обладает абсолютной специфичностью по отношению к Ca^{2+} , и оба могут образовывать комплексы и транспортировать и другие двухвалентные и одновалентные катионы. Д. Дж. Триггл (1982) указывает на то, что способность X-537A и A-23187 высвобождать катехоламины из различных препаратов, показана неоднократно. Возможно, что в некоторых тканях необходимым условием секреции катехоламинов является сочетание поступления и мобилизации Ca^{2+} с деполяризацией. Не исключено, что в отсутствие такого усиленного поступления Ca^{2+} , соотносенные с его накоплением в клетку, нормальные процессы секвестрации клеточного Ca^{2+} , способны поддерживать на низком уровне внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , несмотря на его поступление, индуцированное ионофором.

Следует подчеркнуть, что большое значение имеет концентрация циклических нуклеотидов в плазме крови и моче и изменение ее под влиянием гормональных препаратов. Так, средняя концентрация цАМФ в плазме крови здоровых людей составляет 10—25 пмоль/мл.

Беременность увеличивает концентрацию цАМФ в плазме в 2—3 раза, а после родов этот показатель быстро возвращается к исходным величинам (Ling et al., 1977), поэтому не исключено, что на это увеличение влияет плацента или плод. В то же время, например, индометацин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, блокирующие циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты, индуцируют высвобождение гистамина, но не влияют на действие агонистов, стимулирующих аденилатциклазу в лейкоцитах (Н. А. Федоров и др., 1990). Также большой клинический интерес представляют увеличение экскреции цАМФ с мочой примерно в 2 раза у женщин с нормальной беременностью, начиная с 12-й недели, и возвращение к исходному уровню сразу после

родов. При нелеченой токсемии беременных экскреция цАМФ между 35-й и 40-й неделями составляет только половину того значения, наблюдаемого при нормальной беременности. Лечение токсемии β -адренергическими препаратами нормализовало экскрецию цАМФ (Raji, 1980). Поскольку обнаружена зависимость между расслабляющим действием адреналина и уровнем внутриклеточного цАМФ в миометрии (Harbon et al., 1978), Т. Chimura (1980) предпринял большое клиническое исследование по определению концентрации цАМФ в плазме крови у 263 беременных с угрозой преждевременных родов. Он установил, что концентрация цАМФ в плазме при беременности с угрозой преждевременных родов в период между 20-й и 40-й неделями в среднем в 2 раза ниже, чем при нормальной беременности. Лечение препаратами, стимулирующими активность аденилатциклазы, например, тербуталином, увеличивало концентрацию цАМФ в плазме крови. Однако внутривенное введение дб-цАМФ в дозе 300 мг увеличивало концентрацию цАМФ в плазме крови больше, чем введение тербуталина (1000 мг), и соответственно терапевтический эффект был также достоверно выше. Однако попытки использовать циклические нуклеотиды в клинике в качестве лекарственных препаратов пока являются единичными (Chimura, 1980 и др.). Однако Н. А. Федоров и соавт. (1990) указывают, что известно много примеров применения в клинике не самих циклических нуклеотидов, а природных или синтетических препаратов, изменяющих внутриклеточное или внеклеточное их содержание, которое и определяет их лечебное действие. Список таких препаратов может быть очень большим: от теофиллина и трентала до гормонов глюкагона и атриопептидов. Целесообразно также указать на такие новые препараты, как форсколин, простагландины и антагонисты кальция, например верапамил и др. Патогенетическое значение нуклеотидов наиболее изучено в отношении эндокринных, неврологических, сердечно-сосудистых, гематологических и желудочно-кишечных заболеваний.

В свете исключительно широкого значения Ca^{2+} в регуляции самых разнообразных функций тканей и клеток организма и наличия постоянного взаимодействия между ним и циклазной системой активный поиск ведется среди веществ, изменяющих транспорт Ca^{2+} через мембраны клеток и акцептирование его белком-рецептором — кальмодулином. Эти работы привели к созданию двух классов фармакологических препаратов, названных антагонистами кальция и блокаторами входа кальция. Многие блокаторы вначале применялись исключительно в кардиологии, но в последние годы обнаружена разнообразная терапевтическая эффективность их в эндокринологии, онкологии, неврологии, гематологии, иммунологии и других раз-

делах медицины. Однако мишенью действия, по мнению Н. А. Федорова и соавт. (1990), могут быть не только каналы Ca^{2+} , но и его специфический белковый рецептор—кальмодулин. В медицине широко применяются производные фенотиазина в качестве психотропных и десенсибилизирующих препаратов, обладающих высоким сродством к кальмодулину и поэтому блокирующих образование активного комплекса Ca^{2+} —кальмодулин. На этом же принципе основано действие местных анестетиков: лидокаина, тетракаина и дибукаина. Следствием блокады кальмодулина прежде всего является ингибирование фосфодиэстеразы, протеинкиназы и фосфолипазы. Антагонисты кальмодулина имеют иную точку приложения по сравнению с блокаторами входа кальция, но конечный эффект их сходный, так как связан он с выключением Ca^{2+} из взаимодействия с кальмодулином, являющимся в комплексе с Ca^{2+} самостоятельным вторичным посредником и компонентом циклазной, трансметиلاзной и фосфолипазной систем клеток.

Адреналин и другие β -адренергические стимуляторы увеличивают концентрацию цАМФ в плазме крови. Приводим физиологические и терапевтические эффекты цАМФ (по Н. А. Федорову и др., 1990):

Стимуляция гемодинамики и биоэнергетики.

Усиление кислородно-транспортной, метаболической и реологической функции эритроцитов.

Торможение агрегации тромбоцитов.

Стимуляция кроветворения.

Антипролиферативное и противоопухолевое действие.

Противовоспалительное иммуномодулирующее действие.

Противошоковое действие.

Расслабление гладкой мышечной ткани.

Нами (В. В. Абрамченко, Н. А. Гуськова, М. Н. Мац и др., 1984) было показано, что при применении бета-адреномиметиков при лечении угрожающих преждевременных родов анализ изменения содержания сахара в крови показал, что отмечается его небольшое увеличение, которое, однако, не выходило за границы нормы, в равной степени это относится к определению содержания калия в плазме крови и других биохимических показателей: белков плазмы, мочевины, билирубина. При этом определенной закономерности в их изменении выявлено не было. Не обнаружено изменений в свертывающей системе крови.

Выявлена прямая зависимость между исходным уровнем эстрогенов и токолитическим эффектом: чем меньше был исходный уровень эстрогенов, тем менее эффективной была сохраняющая терапия. Кроме того, чем ниже был исходный уровень эстриола, тем хуже был исход для плода. По данным Г. И. Герасимовича, И. В. Дуда (1985), эстриол снижает чув-

ствительность миометрия и окситоцическим средствам и ур-нетает спонтанную контрактильную активность матки. В ре-зультате исследований динамики экскреции эстрогенов и прег-нандиола с мочой под влиянием бета-адреномиметиков, в ча-стности партусистена, нами выявлено, что препарат вызывает увеличение экскреции эстрогенов—эстрона, эстрадиола и эст-риола, соответственно на 47, 2, 71, 3, 58, 5% — и увеличение экскреции прегнандиола в два раза, что обуславливает усиле-ние токолитического эффекта.

Sutherland, Robinson, Butcher (1968) открыли фермент кле-точной мембраны — аденилатциклазу, установив таким обра-зом связь между β -адренергическим рецептором и биохимиче-скими изменениями в клетке. Эти изменения происходят по принципу каскада: от образования цАМФ через активацию зависимой белковой киназы и фосфорилиацию метаболических процессов (ферментов) к воздействию на концентрацию ионов кальция в цитозоле. Концентрация ионов кальция в цитозоле является важным регулятором активности ферментов, и мно-гие клеточные процессы протекают с изменением обмена каль-ция в цитозоле.

Взаимодействие волокон миозина и актина определяет со-кратительную способность. Важным регуляторным процессом является фосфорилирование легкой цепи миозина под дейст-вием кальцийзависимой специфической киназы. Бета-мимети-ческие препараты стимулируют производство цАМФ.

Механизм действия бета-миметического препарата скорее всего опосредован связыванием препарата с бета-рецептором клетки миометрия. В результате происходит стимуляция аде-нилатциклазы, которая приводит к образованию цАМФ из его предшественника. Последующая активация киназы белковой и другие действия ферментов включают механизмы накопления и вызывают снижение концентрации свободно циркулирующих ионов кальция в цитозоле. Снижение концентрации ионов каль-ция расслабляет мышечную клетку и тем самым миометрий. Таким образом, бета-миметические препараты являются токо-литическими. Сотрудником акушерской клиники ИАГ РАМН Ш. И. Нацвлишвили (1991) при применении бета-адре-номиметика партусистена с целью подготовки беременных к родам в сроки беременности 38—42 нед. было изучено содер-жание 8 гормонов: паратгормона, кортизола, альдостерона, ин-сулина, кальцитонина, с-пептида, пролактина, тестостерона. Статистически достоверные различия были получены после при-менения партусистена в отношении уровней кортизола, парат-гормона и кальцитонина в сыворотке крови. В отношении уров-ня альдостерона, инсулина, с-пептида, пролактина и тестосте-рона статистически достоверных изменений не было обнару-жено. Очевидно, эти изменения в содержании гормонов в сы-воротке крови обусловлены релаксирующим действием парту-

система на миометрий и улучшенном маточно-плацентарном кровообращении. Не исключено, что эти гормоны способствуют накоплению кальция в миоцитах и более благоприятному течению родов у этих женщин. Р. А. Чез (1984) полагает, что под действием бета-адреномиметиков происходит переход ионов кальция (Ca^{2+}) из межклеточной среды внутрь клетки, за счет чего его содержание в сыворотке крови снижается. В то же время исследования В. В. Абрамченко, И. М. Бетовой (1988) не выявили изменений в содержании уровня прогестерона и ионов Ca^{2+} в сыворотке крови при применении бета-адреномиметиков (алупента, партусистена, бриканила) при лечении патологического прелиминарного периода по сравнению с контрольной группой.

8.1. Компоненты циклазной системы. Аденилатциклаза, структура, свойства

Как указывает М. Н. Перцева (1989) за последнюю четверть века достигнуты большие успехи в расшифровке молекулярных механизмов действия ряда гормонов. По сути дела возникло новое научное направление — молекулярная эндокринология, которая неразрывно связана с биохимией в молекулярной биологии. Эти достижения обусловлены следующими важными событиями.

Во-первых, открытием Сазерландом и сотрудниками в 1957 г. цАМФ и его функций как вторичного внутриклеточного мессенджера действия большой группы гормонов, а затем обнаружением и других гормональных посредников: фосфоинозитидов и ионов кальция.

Во-вторых, разработкой радиолигандной техники и изучения гормональных рецепторов, а также способов их очистки и идентификации, позволивших в ряде случаев дать обстоятельную характеристику рецепторного белка вплоть до установления его первичной структуры.

В-третьих, открытием семейства ГТФ-связывающих белков (N-белков), обеспечивающих трансдукцию широкого круга сигналов, в том числе гормональных, в расшифровке их субъединичной структуры. Большую роль в этом прогрессе сыграло внедрение иммунохимических методов изучения структурно-функциональной организации белковой молекулы и техники молекулярного клонирования ДНК.

И наконец, в-четвертых, появлением методов выделения в индивидуальном состоянии отдельных функциональных блонов гормонокомпетентной системы и последующей их реконструкции.

Все эти достижения позволили изучать механизмы гормональных влияний не только на уровне рецепции гормона и конечного его регуляторного эффекта, но и последующих пост-

рецепторных стадий, осуществляющихся как в плазматической мембране, так и внутри клетки-мишени.

Как указывает Н. Федоров и соавт. (1990) впервые реакция ферментативного синтеза циклического аденозин-3', 5'-монофосфата (цАМФ) из АТФ, катализируемая ферментом аденилатциклазой (АТФ-пирофосфат-лиаза, циклизирующая; КФ 4.6.1.1), была продемонстрирована Сазерландом и соавт. (1962) с одновременным описанием свойств этого нового многокомпонентного, связанного с плазматическими мембранами клеток фермента. Реакция синтеза цАМФ в клетках необратима, поскольку концентрация АТФ в них составляет более 10^{-4} моль, а уровень цАМФ не превышает 10^{-6} моль. Молекулярная масса аденилатциклазы из клеток животных составляет 215 000 — 230 000. Собственными компонентами ее являются каталитическая субъединица, регуляторные белки и гормональные рецепторы, но активность этого фермента существенно модулируется фосфолипидными веществами плазматической мембраны. В то же время принципиальное отличие гуанилатциклазной системы от аденилатциклазной состоит в том, что активация первой происходит в результате изменений в окислительно-восстановительных системах клетки и концентрации Ca^{2+} . Фосфодиэстераза цАМФ-фермент, который присутствует во всех тканях животных и осуществляет гидролиз цАМФ в присутствии миллимолярных концентраций Mg^{+} или Mn^{+}

Показано, что пирарцетам не влияет на число бета-адренорецепторов, приводит к снижению активности аденилатциклазы и проявляет тенденцию к снижению активности гуанилатциклазы (В. П. Скурыгин и др., 1990).

Rojas и соавт. (1989) изучили изменения активности аденилатциклазы в желтом теле у людей и приматов во время менструального цикла и беременности. Активность аденилатциклазы (АЦ) в мембранах желтых тел женщин и обезьян изменялась в ходе менструального цикла. С развитием желтых тел она увеличивалась и приобретала чувствительность к гормональной стимуляции. В старых желтых телах активность АЦ понижалась. АЦ в желтом теле при ранней беременности была нечувствительной к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ). Во время родов у обезьян активность АЦ в желтом теле также не зависела от ХГЧ.

Высокая чувствительность АЦ к негормональной стимуляции в поздней лютеиновой фазе менструального цикла свидетельствует о том, что потеря чувствительности к гонадотропину на этой стадии цикла обусловлена функциональным разобщением рецепторов ЛГ/ХГЧ и АЦ.

8.2. Аденилатциклазная система при физиологическом и патологическом течении беременности и родового акта

Нами (Е. В. Омелянюк и др., 1989, В. В. Абрамченко и др., 1990, 1991) изучена АЦ в миометрии женщины. Работ по определению функциональных свойств аденилатциклазной системы (АЦС) в миометрии мы не встретили.

Как известно, за последнее десятилетие в акушерстве значительно расширилось представление об этиопатогенезе аномалий сократительной деятельности матки и о регуляторных механизмах, обеспечивающих ее правильное развитие. Ведущую роль в возникновении аномалий родовой деятельности отводят биохимическим процессам в самой матке, необходимый уровень которых обеспечивает нервные и гуморальные факторы. Кроме того, гладкая мускулатура матки с биохимической точки зрения изучена сравнительно мало.

На первом этапе исследований проведены экспериментальные исследования функциональных свойств АЦС в миометрии при разных функциональных состояниях, а именно: 1) при доношенной беременности; 2) в родах, длительностью не свыше 8 ч; 3) при слабости родовой деятельности.

Проведено 1050 исследований у 75 женщин по определению активности аденилатциклазы в миометрии «in vitro» при разных функциональных состояниях.

Методика. Объектом исследования служили кусочки миометрия массой не менее 5 г, взятые из нижнего сегмента матки во время операции кесарева сечения у беременных и роженниц. Исследования функциональных свойств аденилатциклазной системы проводили в лаборатории биохимических основ коммуникаций Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН.

Определение активности аденилатциклазы проводилось 2 методами: с набором для определения цАМФ и Н-АТФ по методу В. А. Ткачука (1978, 1983) с некоторыми изменениями.

Влияние изопротеренола, изопротеренола и ГН (гуаниновые нуклеотиды) на активность аденилатциклазы (АЦ) миометрия. Изопротеренол — синтетический аналог адреналина, наиболее сильно стимулирует β_2 -адренорецепторы и АЦ. В связи с этим, мы исследовали влияние именно этого вещества. Изопротеренол активирует АЦ, взаимодействуя с β_2 -адренорецепторами, которые сопряжены с ГТФ (гуанозин-трифосфат) — связывающим стимулирующим белком. Изопротеренол активирует АЦ миометрия при исследованных функциональных состояниях в среднем на 100%.

Достоверная стимуляция активности АЦ показана у беременных при действии изопротеренола, при слабости же родовой деятельности он хотя и активирует фермент, но эти изменения недостоверны.

При совместном действии ГН в изопротеренола должно обнаруживаться усиление эффекта изопротеренола при действии ГН, так как при этом проявляется им потенцирующий эффект, что указывает на четкое сопряжение между бета-адренорецепторами — N_2 белком — АЦ.

В наших исследованиях не обнаруживается достоверного потенцирующего действия ГН на эффекты изопротеренола ни в одной из изученных групп, скорее наблюдается аддитивность (суммация) их влияний у беременных. Полученные данные свидетельствуют о слабом взаимодействии между бета-адренорецепторами — N_2 белком и каталитическим компонентом АЦ во всех случаях.

Влияние бета-адреномиметиков на адепилатциклязную систему. В последние годы в акушерстве все большее применение находят бета-адреномиметики.

Использование этих препаратов в акушерстве побудило нас исследовать их влияние в условиях «in vitro» на АЦ миометрия при слабости родовой деятельности и сравнить их действие на АЦ беременной матки. Установлено, что бета-адреномиметики (алупент, партусистен, бриканил, гинепрал) у беременных стимулируют АЦ: партусистен, в частности и бриканил в среднем на 50%, гинепрал значительно сильнее — на 200%, а алупент не оказывал стимулирующего влияния.

У беременных имеется тенденция к увеличению активности АЦ в случае действия партусистена и гинепрала и эти различия статистически достоверны ($p < 0,01$).

При слабости родовой деятельности алупент не приводит к достаточному увеличению активности АЦ. Бриканил увеличивает активность АЦ на 110%, партусистен и гинепрал — на 250%.

При родах, продолжительностью не свыше 8 ч, партусистен активировал фермент на 100%.

Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о том, что бета-адреномиметики практически не активируют АЦ в миометрии беременных и активируют ее при слабости родовой деятельности и применение этих препаратов при слабости родовой деятельности приводит к увеличению образования цАМФ вследствие активации АЦ, а увеличение содержания цАМФ приводит к релаксации миометрия.

Функциональные характеристики бета-адренорецепторов в мембранах миометрия женщин при различных функциональных состояниях. Мы изучили функциональные свойства бета-адренорецепторов в миометрии беременных и рожениц при слабости родовой деятельности.

В качестве радиолиганда использовали 3H -дигидроальпиренолол. Связывание этого лиганда было быстрым, обратимым и с высоким средством. 3H -дигидроальпиренолол не является высокоселективным лигандом для прямой характеристики как

β_1 и β_2 -адренорецепторов, но показано, что именно β_2 -адренорецепторы способны функционально взаимодействовать с АЦ, что приводит к ее стимуляции и образованию цАМФ.

При изучении бета-адренорецепторов были построены кривые вытеснения, которые анализировали методом Скэтчарда и вычисляли константу диссоциации, которая характеризует сродство рецептора к меченому лиганду, максимальное число связывающих мест (B_{max}), т. е. число рецепторов и G_{50} .

Было обнаружено, что в ткани миометрия присутствуют два типа связывающих мест как β_2 -адренорецепторов, количество которых составляет 80% от всех имеющихся в ткани бета-адренорецепторов, так и β_1 -адренорецепторов, которых обнаружено 15—20%.

Связывание было насыщаемым и обнаруживало высокое сродство для изучаемых препаратов миометрия беременных и рожениц со слабостью родовой деятельности. Сродство бета-адренорецепторов к лиганду выше у беременных и падает при слабости родовой деятельности. Количество бета-адренорецепторов и G_{50} также снижается при слабости родовой деятельности.

Проведено также изучение влияния ГТФ (гуанозин-трифосфат) на кривые вытеснения у беременных и рожениц со слабостью родовой деятельности. Наши исследования показали, что у беременных G_{50} при действии ГН снижается в 5 раз, а при слабости родовой деятельности только в 2 раза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при слабости родовой деятельности снижается:

- 1) количество β_2 -адренорецепторов в ткани миометрия,
- 2) падает сродство рецепторов к меченому лиганду,
- 3) сопряжение β_2 -адренорецепторов и ГТФ-связывающего стимулирующего белка уменьшается наполовину по сравнению с беременными.

Эти факты являются доказательством уменьшения чувствительности миометрия при слабости родовой деятельности к бета-агонистам, что выражается как в нарушении функционирования в молекуле рецептора домена связывания гормона, так и домена сопряжения молекулы β_2 -адренорецептора с N, белком. Эти результаты хорошо согласуются с данными, полученными нами при изучении АЦ и влияния на нее изопротеренола и особенно изопротеренола совместно с ГТФ. При этом, при слабости родовой деятельности наблюдается снижение как воспринимающих свойств рецепторов, так и его свойств, передающих влияние на ГТФ-белок и АЦ, т. е. изменения на пострецепторных участках передачи гормона. Это может быть связано с нарушением и в функционировании стимулирующего ГТФ связывающего белка.

Сравнивая данные по изучению АЦС у беременных и рожениц при слабости родовой деятельности можно сказать, что

при ней теоретически дефект в любом компоненте гормононестимулируемой АЦС может приводить к изменению гормонореактивности клетки-мишени. Поэтому мы задались также целью изучить вопрос о том, наблюдаются ли какие-либо изменения в отдельных компонентах гормононестимулируемой АЦС при слабости родовой деятельности.

Как показали наши исследования, каталитический компонент АЦС (показатель базальной активности) функционирует хорошо, как у беременных, так и при слабости родовой деятельности.

При слабости родовой деятельности падает чувствительность ткани к изопротеренолу, как на уровне бета-адренорецепторного аппарата (снижение числа и сродства рецепторов), так и на стадии взаимодействия бета-адренорецепторов со стимулирующим ГТФ-связывающим белком (снижение негативной регуляции сродства рецептора к агонисту), что проявляется в снижении эффекта изопротеренола и в полном отсутствии потенцирующего эффекта ГН на изопротеренолстимулируемую АЦ.

В результате мы наблюдали дефект в проведении гормонального сигнала по крайней мере, в двух звеньях катехоламиночувствительной АЦ, а именно в рецепторном и при взаимодействии на пострецепторном звене, т. е. скорее всего в ГТФ-связывающем стимулирующем белке.

На основании снижения негативной регуляции ГН сродства бета-адренорецепторов к агонисту и отсутствия способности ГН усиливать влияние изопротеренола, можно придти также к заключению, что ухудшаются не только свойства бета-адренорецепторов, но и ГТФ-белков.

Таким образом, наши исследования впервые показали, что при слабости родовой деятельности падает чувствительность АЦС к изопротеренолу, что выражается в снижении числа и сродства рецепторов к агонисту и снижение негативной регуляции ГН сродства рецептора к гормону, что может быть результатом снижения их расслабляющего действия.

8.3. Влияние окситоцина, простагландина E₂ (простенона) и антагониста кальция-верапамила (финоптина) на функциональные свойства аденилатциклазной системы

В наших экспериментах окситоцин при физиологическом течении беременности, а также у рожениц с длительностью родового акта не более 8 ч лишь слегка ингибировал АЦ (15—20%), тогда как при слабости родовой деятельности он активировал фермент. Так, базальная активность АЦ миометрия у беременных составила $17,7 \pm 3,14$, а при добавлении окситоцина — $14,1 \pm 2,83$.

У рожениц при физиологическом течении родов, не свыше 8 ч базальная активность АЦ была $15,3 \pm 5,79$, а при добавлении окситоцина — $12,3 \pm 5,4$ ($p > 0,05$).

При слабости родовой деятельности базальная активность АЦ миометрия была $7,8 \pm 1,46$, а при добавлении окситоцина — $19,9 \pm 6,1$ ($p < 0,01$).

Влияние простагландина E_2 (простенон) на АЦС миометрия. В наших исследованиях мы использовали простенон ($ПГЕ_2$), созданного на базе простагландина E_2 в Институте химии Академии наук Эстонии совместно с Тартуским государственным университетом. С 1986 г. препарат выпускается Таллинским химико-фармацевтическим заводом.

Установлено, что у беременных, родоразрешенных операцией кесарева сечения в плановом порядке без родовой деятельности, простенон не стимулирует активности АЦ и совместное его применение с ГТФ (гуанозин-трифосфат) не приводит к активирующему действию. Так, базальная активность АЦ миометрия у беременных при доношенной беременности составила $29,5 \pm 4,47$, а при применении простенона — $18,0 \pm 6,1$ ($p > 0,05$), а при сочетании простенона и ГТФ — $29,4 \pm 7,2$ ($p > 0,05$).

При физиологическом течении родов (не свыше 8 ч) базальная активность АЦ миометрия составила $15,3 \pm 5,79$, при применении простенона — $16,3 \pm 7,29$ и при сочетании простенона и ГТФ — $46,7 \pm 20,47$ ($p > 0,05$).

При слабости родовой деятельности эти показатели были соответственно: $10,3 \pm 2,14$, $9,4 \pm 1,93$, $28,9 \pm 11,0$ ($p > 0,05$).

Таким образом, при физиологическом течении родов до 8 ч продолжительностью, простенон не активировал АЦ миометрия. Добавление ГТФ не приводило к усилению эффекта. Идентичная закономерность была получена и при слабости родовой деятельности.

Влияние верапамила (финоптина) на АЦ миометрия. Некоторые химические агенты, которые ингибируют сокращения миометрия непосредственно блокируя вход ионов Ca^{2+} , называются блокаторами Ca^{2+} каналов.

Клиническими исследованиями установлено, что блокаторы Ca^{2+} (антагонисты кальция) вызывают адекватные расслабления миометрия и обычно ингибируют спонтанные сокращения миометрия. При этом требуются высокие концентрации блокатора Ca^{2+} входа для блокирования связывания рецептора с каналом.

В наших исследованиях установлено, что верапамил (финоптин) не оказывает влияния на АЦС миометрия у беременных. При слабости родовой деятельности в миометрии наблюдается стимуляция активности фермента. Так, у беременных базальная активность АЦ миометрия составила $14,7 \pm 2,39$, а при применении верапамила — $17,5 \pm 3,16$ ($p > 0,05$).

При слабости родовой деятельности базальная активность АЦ миометрия составила $6,4 \pm 1,58$, а при добавлении верапамила (финоптина) — $15,9 \pm 4,58$ ($p < 0,01$).

Эти данные позволяют предположить, что при слабости родовой деятельности наблюдается снижение как восприимчивых свойств рецепторов, так и его свойств, передающих влияние на ГТФ-белок и АЦ, т. е. изменения на пострецепторных участках передачи гормона. Это может быть связано с нарушением и в функционировании стимулирующего ГТФ-связывающего белка.

Таким образом, существенно отметить, что при слабости родовой деятельности в ткани миометрия отсутствует стимулирующее влияние простенона (ПГЕ_2) и его сочетания с ГН (гуаниновые нуклеотиды), что подтверждает наше предположение о дефектности в ткани миометрия при слабости родовой деятельности ГТФ-стимулирующего белка, который, по-видимому, недостаточно активизируется и неспособен передавать сигнал каталитическому компоненту, т. е. повреждение этого пострецепторного уровня приводит к потере чувствительности к простагландину E_2 (простенону).

Как известно, окситоцин ингибирует поглощение Ca^{2+} , увеличивает концентрацию свободного кальция в ткани миометрия, что является предпосылкой для сокращения, но, очевидно, этот гормон не регулирует АЦС, что было показано в наших исследованиях и подтверждает данные литературы.

В то же время антагонисты кальция — верапамил (финоптин) клинически вызывает расслабление миометрия, уменьшая проникновение ионов Ca^{2+} через клеточную мембрану.

В литературе нам не удалось обнаружить исследований, касающихся влияния финоптина на АЦС. Нами установлено, что имеет место стимуляция АЦ при действии верапамила только при слабости родовой деятельности, что может свидетельствовать об его действии на данную систему.

Таким образом, окситоцин и антагонист кальция финоптин не влияют на аденилатциклазу миометрия у беременных, но стимулируют ее при слабости родовой деятельности. Это служит основанием для подтверждения существующего предположения о том, что основной физиологический эффект окситоцина как стимулятора сокращений матки заключается в блокировании энергозависимого выброса ионов кальция из миоцитов.

Н. А. Федоров, М. Г. Радуловацкий, Г. Е. Чехович (1990) считают, что открытие внутриклеточных регуляторов, являющихся вторичными посредниками гормонов и нейромедиаторов, для современной медицины имеет такое же важное фундаментальное и прикладное значение, как и открытие генетического кода и механизмов реализации генетической информации в процессе жизнедеятельности клетки. В свете наших

знаний о вторичных посредниках не только получили объяснение фармакологические эффекты многих препаратов, но и представилась возможность синтезировать препараты на основе самих посредников и использования их как метода контроля за действием известных и вновь создаваемых лекарственных веществ.

akusher-lib.ru

**АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ И
СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ**

9.1. Общие принципы обоснования построения и анализа математической модели сократительного аппарата клетки миомерия. Для моделирования процесса сокращения мышечной клетки матки даже в первом приближении необходимо учитывать следующие факторы: а) действие физиологически активных веществ (ФАВ) таких как ацетилхолин, норадреналин, окситоцин, простагландины, гормоны и т. д., являющихся пусковым механизмом процессов (Р. С. Орлов, 1967, Marshall, 1962, Bulbring, 1957); б) перенос ионов через клеточную мембрану и связанная с ним электрическая активность клетки, выражающаяся в изменении ее мембранного потенциала (МП) (Орлов Р. С. 1967, Hodgkin, 1964); в) взаимодействие сократительных белков, приводящее к изменению объема клетки, т. е. к сокращению или расслаблению (Huys, 1963); г) энергетический и тепловой баланс (Л. С. Персианинов и др., 1975); д) удаление продуктов метаболизма. Структурная схема модели представлена на рис. 9.1, откуда видно, что наличие прямых и обратных связей между всеми структурными элементами исключительно затрудняет анализ данной схемы.

Если еще учесть, каждый элемент схемы имеет внутреннюю сложную структуру, обусловленную наличием нескольких (как правило, конкурирующих биохимических и биофизических процессов, то нетрудно понять, почему до сих пор, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы физиологами и биохимиками в экспериментальном исследовании сократительной активности гладкомышечных (и в частности маточных) клеток, теоретических методов, позволяющих хотя бы качественно, не говоря уже о количественной стороне вопроса, оценивать и прогнозировать влияние совокупности различных факторов на сократительную активность мышечной клетки матки. (Mary E, Carsten PhD, Jordan D, Miller, 1937).

Поставленная задача наиболее эффективно может быть решена методом нестационарной физической кинетики (Г. И. Марчук, 1980) с применением ЭВМ, т. к. именно физическая кинетика рассматривает многокомпонентные системы и их эволюцию с учетом возможных взаимопревращений, генерации и распада отдельных элементов. Заметим также, что задача о сокращениях клетки является задачей нестационарного характера (А. А. Самарский, 1971), поскольку нас интересуют характеристики переходных процессов: «возбуждение» — «сокращение» — «расслабление». Действительно, простейшие методы, описывающие стационарные состояния, не могут быть успешно применены для описания, казалось бы, стационарных состояний клетки.

Так применение формулы Нернста для вычисления потенциала покоя (который представляется стационарной, постоянной величиной), дает результаты, почти отличающиеся от наблюдаемых в эксперименте. Но это и неудивительно, т. к. применяя эту формулу, предполагают, что мембранный потенциал покоя обусловлен трансмембранным переносом только ионов K^+ , а в действительности (как это, кстати, и следует из основных положений ионной теории МП), в формировании МП принимают участие ионы K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , Mg^{2+} — причем проницаемости мембраны для каждого из них различны и меняются во времени по специфическим закономерностям.

Вкратце, применение методов нестационарной кинетики сводится к следующему. Необходимо, записав уравнения основных биохимических и биофизических реакций для всех структурных элементов, составить дифференциальные уравнения, описывающие изменение во времени концентраций реагентов и продуктов реакций. Полученная система дифференциальных уравнений (число их может достигать нескольких десятков) решается с определенными начальными условиями, содержащими информацию об исходном биохимическом, биофизическом и физиологическом состоянии клетки. В результате решения можно проследить эволюцию любого элемента (концентрации ионов, МП, степень сокращения, энергетический ресурс) и в итоге получить характеристики переходных процессов как в единичном акте сокращения клетки, так и в серии последовательных сокращений.

Меняя начальные значения концентрации и состава ФАВ, ионов и солей, энергетических ресурсов, сократительных структур клетки, мы получаем возможность моделировать сокращение клетки миометрия как в динамике беременности и родов, так и при различных патологических процессах.

Проиллюстрируем сказанное простейшим примером. Пусть необходимо исследовать кинетику синтеза вещества АВ из реагентов А и В, описывающегося реакцией



где K_1 и K_2 — константы реакций синтеза и распада вещества.

Тогда, обозначив через N_A , N_B , N_{AB} концентрации веществ А, В и АВ, можно записать дифференциальные уравнения, описывающие изменение во времени этих концентраций:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} N_{AB} = K_1 N_A N_B - K_2 N_{AB} \\ \frac{d}{dt} N_A = K_2 N_{AB} - K_1 N_A N_B \\ \frac{d}{dt} N_B = K_2 N_{AB} - K_1 N_A N_B \end{cases} \quad (2)$$

Так, например, первое уравнение указывает, что концентрация вещества АВ возрастает пропорционально концентрациям реагентов А, В, причем коэффициентом пропорциональности является константа K_1 , а убывает концентрация вещества АВ пропорционально накопленному количеству его, причем в этом процессе коэффициентом пропорциональности является константа K_2 , которая, кстати, имеет простой физический смысл: она обратно пропорциональна времени жизни вещества АВ относительно распада ($K_2 = 1/\tau_{AB}$).

Если теперь задать значения концентраций реагентов в начальный момент времени, т. е. начальные условия для системы дифференциальных уравнений (2), например в виде:

$$\begin{cases} N_A(t=0) = N_A^0 \\ N_B(t=0) = N_B^0 \\ N_{AB}(t=0) = N_{AB}^0 \end{cases} \quad (3)$$

то можно найти решение системы (2), т. е. получить значения концентраций N_A , N_B , N_{AB} в любой момент времени:

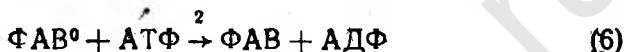
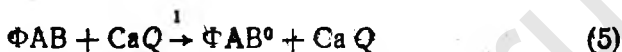
$$[N_A(t), N_B(t), N_{AB}(t)] \quad (4)$$

Таким образом система дифференциальных уравнений (2) с начальными условиями (3) является математической моделью процесса (1), сформулированной в рамках физико-химической кинетики.

Не следует, однако, считать, что математическая модель сокращения клетки содержит только кинетические уравнения. Действительно, кинетические уравнения, такие как уравнения (2), описывают, как правило, биохимические процессы типа (1) (или более сложные реакции, в которых участвует большее число реагентов). В то же время в клетке происходят и процессы иного вида, например, трансмембранный перенос ионов, который регулируется градиентами концентраций и потенциала, тепловые процессы, связанные с выделением тепла в клетке при релаксации сократительных белков и отводом тепла во внеклеточную среду, и т. п. Поэтому математическая модель сокращения клетки содержит уравнения различных типов, объединенные в общую систему с едиными начальными условиями.

Математическая модель единичного сокращения клетки мюметрия в родах. По мнению Г. А. Савицкого (1988) самым знаменательным, а для акушера, к сожалению, и во многом неожиданным, является понимание того, что в конечном счете познавательная эффективность использования знаний опыта связана с «низвидением» нередко очень кажущихся сложными биологических закономерностей до уровня обычных физических законов природы.

Рассмотрим основные биохимические процессы, протекающие при сокращении клетки. Известно, что кальций, играющий важнейшую роль во всех процессах клеточного метаболизма накапливается в связанном виде в эндоплазматическом ретикулуме и выделяется оттуда в клетку в ионном состоянии под действием (ФАВ), которое в свою очередь, при этом может переходить в неактивную форму (ФАВ⁰). Последние, используя энергию (АТФ) снова могут переходить в активную форму, а АТФ, теряя энергию, преобразуется в АДФ. Расход кальция в эндоплазматическом ретикулуме компенсируется его накоплением из внеклеточной среды (А. Н. Кудрин, 1977). Эти процессы опишем реакциями:



где введены обозначения Q для белка, связывающего кальций в эндоплазматическом ретикулуме: $\text{Ca} \rightleftharpoons \text{Ca}^{2+}$ (предполагается, что свободный кальций находится в ионном состоянии, а обозначение зарядов у ионов опускаются); звездочка используется для обозначения внеклеточных ионов или веществ; цифры над стрелками обозначают номер константы соответствующей реакции, так, например, реакция (7) идет с константой K₃.

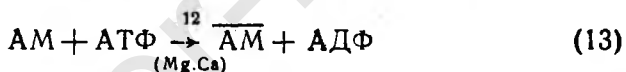
Установлено, что ионы кальция активно взаимодействуют с сократительными белками клетки, связывая тропонин (Т) и деблокируя таким образом актин (А) и миозин (М), которые при своем взаимодействии и обеспечивают сокращение клетки (Е. Т. Михайленко и др., 1980). Однако известно, что взаимодействие кальция с тропонином наступает с некоторой задержкой во времени после выхода ионов Ca²⁺ из «депо». практически после развития фазы деполяризации МП, т. е. после того, как в клетку поступит значительное количество ионов Na⁺. Поэтому обоснованным является предположение о том, что ионы Na⁺ являются катализатором присоединения Ca²⁺ к тропонину или (что практически равноценно сказанному) с тропонином реагирует не ион Ca²⁺, а более сложный комплекс, содержащий в слабосвязанном виде ионы Ca²⁺ и Na⁺ (CaNa). Однако при наличии внутри клетки большого количества молекулярных анионов трудно объяснить существование ионов Ca²⁺ в свободном виде, поэтому мы предполагаем, что связывание тропонина в комплексе актин — тропонин кальцием должно происходить по следующей схеме:





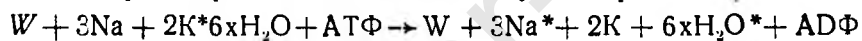
Здесь R — крупный анион белкового происхождения, временно связывающий ионы Ca^{2+} с последующим присоединением Na^+ . Реакции (10) и (12) описывают распад металлосодержащих комплексов.

Переход от сокращения клетки к состоянию покоя необходимо должен быть связан с повторным образованием комплекса АМТ, исходными компонентами которого является актомиозин, релаксирующий из сокращенного состояния и тропонин, освобожденный от связи с кальцием. Этот процесс начинается в фазе реполяризации мембраны, т. е. его триггером являются ионы K^+ , интенсивно поступающие в клетку в фазе реполяризации. Учитывая их более высокую химическую активность по сравнению с ионами Ca^{2+} , нетрудно видеть, что они могут «вытеснять» Ca^{2+} из соединения, образуя короткоживущий комплекс K_2T , при распаде которого образуется тропонин, связывающий свободный актомиозин. Поэтому сокращение клетки и переход ее в состояние покоя опишем следующим образом:

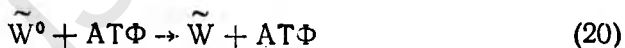
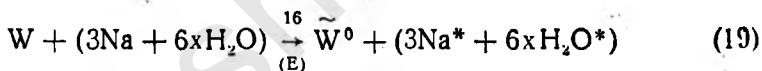


Мы не исключаем также путь освобождения тропонина в результате простого распада комплекса CaT, что отражено реакцией (15), однако, представляется, что только такой путь освобождения тропонина не обеспечит необходимой связи между электрической активностью (изменением МП) и степенью сокращения клетки, наблюдающейся в экспериментах и обусловленной работой ионного насоса. Через $\overline{\text{AM}}$ обозначен актомиозиновый комплекс в сокращенном состоянии: Δq — тепловая энергия, выделяющаяся при релаксации сокращения, которая будет учтена в тепловом балансе клетки. При записи реакции (13) показано, что константа реакции K_{12} зависит от концентрации ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} .

Долгое время совершенно неясным оставался вопрос о механизме активного транспорта ионов, обеспечивающем в фазе реполяризации вывод ионов Na^+ из клетки и ввод ионов K^+ в клетку против их градиентов плотности и вопреки действию сил электрического происхождения. В ряде работ последних лет высказаны хорошо обоснованные предположения, объясняющие возможный механизм активного транспорта, использующий энергию макроэнергетических фосфатов и обеспечивающий вывод избытка внутриклеточной воды, образующейся в процессе их восстановления. В самом общем виде считается, что в мембране существует ограниченное количество специализированных белковых молекул гликопротеидов, способных при определенных значениях МП присоединять Na^+ у внутренней поверхности мембраны, транспортировать его к внешней поверхности, там отщеплять, переводя во внутриклеточную среду, присоединять ион K^+ и переносить его к внутренней поверхности, отщепляя во внутриклеточную среду. Естественно, что этот процесс идет с использованием энергии АТФ. Кроме того, вследствие различной степени гидратации ионов Na^+ и K^+ в единичном акте такого транспорта из клетки может быть вынесено до 6 молекул. Если через W обозначить молекулу — переносчик, то активный транспорт можно описать следующей реакцией.



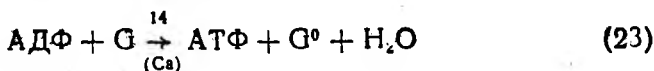
которую, однако, трудно анализировать ввиду большого количества элементов. Целесообразнее тот же процесс разбить на ряд более элементарных этапов.



Формально мы считаем, что существует две взаимопревращающихся модификации переносчика; W — присоединяющаяся внутриклеточный Na^+ и \tilde{W} — присоединяющаяся внеклеточный K^+ . После каждого акта переноса молекула — переносчик переходит в неактивное состояние противоположной модификации и может быть вновь активирована с использованием энергии АТФ. Константы реакций K_{16} и K_{17} (они могут быть и различными) должны зависеть от мембранного потенциала E таким образом, чтобы обеспечить наиболее интенсивную работу активного транспорта в фазе реполяризации. Коэффициент x определяет ско-

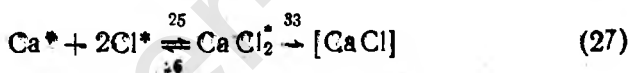
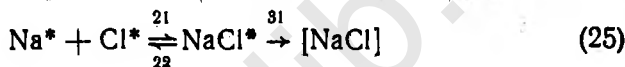
рость вывода внутрнклеточной воды, зависит от ее избытка и меняется в пределах от 0 до 1.

Процесс восстановления макроэнергетических фосфатов в самом общем виде можно записать так:



где G — молекула носителя энергии, G^0 — продукт выводящийся из клетки и не участвующий в дальнейших превращениях. Образование АТФ в реакции (23) компенсирует ее расход в реакциях (6), (13), (18), (19), однако источник компенсации со временем убывает, что обусловлено расходом молекул G .

Поскольку основным внеклеточным анионом является Cl^- , запишем реакции образования, диссоциации и вывода из внеклеточной среды некоторых солей (Е. Б. Бабский и др., 1976).



Учтем, что избыток внеклеточной воды и дезактивированная форма ФАВ^0 также выводятся из процессов метаболизма



Процессы трансмембранного переноса ионов (кроме этапа активного транспорта), которые символически могут быть описаны реакциями



нуждаются в более детальной расшифровке с учетом физических и электрохимических закономерностей, управляющих ими. Рассмотрим сначала уравнения, описывающие изменение внутриклеточной и внеклеточной концентраций ионов и изменение мембранного потенциала, когда имеется только один вид ионов.

В таком случае, обозначив через поперечный размер клетки и приняв для определенности за положительное направление оси ОХ направление из клетки во внеклеточное пространство, рис. 9.2, можно записать уравнения изменения внутри и внеклеточной концентраций ионов в виде

$$\left(\frac{dn}{dt}\right)M = \frac{2V}{1} [N^* - N - (N^* + N)\text{sig}(V)] - \frac{N}{V} \cdot \frac{dV}{dt} \quad (31)$$

$$\left(\frac{dn^*}{dt}\right)M = -\frac{2V}{1} [N^* - N - (N^* + N)\text{sign}(V)] \frac{V}{V^*} + \frac{N^*}{V^*} \frac{dV}{dt} \quad (32)$$

$\text{sign}(V)$ — знаковая функция

$$\text{sign}(V) = \begin{cases} 1; & V > 0 \text{ (поток направлен из клетки).} \\ 0; & V = 0 \text{ (перемещения ионов нет);} \\ 1; & V < 0 \text{ (поток направлен в клетку);} \end{cases}$$

Первое слагаемое уравнений (31), (32) описывает изменения концентраций n и n^* за счет прихода и ухода ионов через мембрану, а второе слагаемое учитывает изменение концентраций при изменении объема клетки ($V + V^* = \text{const}$). Скорость движения иона через мембрану V определяется совокупностью действующих сил

$$V = -\frac{kT(N^* - N) + NeE(N^* + N)\delta}{\gamma\delta} \quad (33)$$

где k — постоянная Больцмана, T — абсолютная температура, Ne — заряд иона, E — мембранный потенциал, δ — толщина мембраны, γ — коэффициент сопротивления при движении иона через мембрану. Равенство (33) приближенное, т. к. оно записано в предположении о том, что электрическое поле внутри мембраны однородно. Проведенные оценки показывают, что ион перемещается через мембрану практически с постоянной скоростью, т. к. время ее установления составляет 10^{-10} — 10^{-6} с для разных ионов.

В свою очередь изменение мембранного потенциала зависит от соотношения внутри- и внеклеточной концентраций и скорости их изменения и выражается в виде:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{kT}{Ne} \cdot \frac{1}{NN^*} \left[\left(\frac{dN^*}{dt}\right)M \cdot N - \left(\frac{dN}{dt}\right)M \cdot M^* \right] \quad (34)$$

Если пренебречь изменением объема клетки ($dv/dt = 0$) и представить в формулу (34) dN/dt и dN^*/dt , выраженные в виде (31) и (32) и использовать уравнение (33) для скорости перемещения иона, то видно, что

$$\frac{dE}{dt} = 0 \Rightarrow V = 0 \Rightarrow kT \frac{\partial n}{\partial x} = -Nen \frac{E}{\delta}$$

откуда следует уравнение Нернста для равновесного случая

$$E_0 = \frac{kT}{Ne} \ln \frac{n}{n^*} \quad (35)$$

Если же в процессе трансмембранного переноса участвуют ионы различных видов, то каждый из них дает вклад в изменение МП и подчиняется уравнениям (31), (32), тогда

$$\frac{dE}{dt} = \sum_j \cdot \frac{kT}{(eN)_j} \cdot \frac{1}{n_j n_j^*} \left[\left(\frac{dn_j}{dt} \right)_M \cdot n_j - \left(\frac{dn_j}{dt} \right)_M \cdot n_j^* \right] \quad (36)$$

где суммирование распространяется на все виды ионов, участвующие в трансмембранном переносе ($j = 1, 2, \dots$)

Изменение объема клетки определяется двумя факторами: «набуханием» клетки при избыточном количестве внутриклеточной воды и «сжатием» ее при сокращении. Введем параметры, количественно характеризующие эти факторы:

$$X = \frac{[H_2O] - [H_2O]^*}{[H_2O]} \quad (37)$$

$$Y = \frac{[AM]}{[AM] + [AMT] + [AM]} \quad (38)$$

(квадратные скобки означают концентрацию соответствующего вещества). Нетрудно видеть, что оба этих параметра могут меняться от 0 до 1. С учетом их влияния запишем выражения для переменного объема клетки

$$V = \frac{V_0 \bar{V}}{V_0(\bar{V} - V_0) \cdot Y} \quad (39)$$

где V_0 — минимально возможный объем клетки,

$$\bar{V} = V_0(1 + \alpha x) \quad (40)$$

α — коэффициент пропорциональности ($\alpha \ll 1$).

Основываясь на данных экспериментальных исследований прохождения ионов через клеточные мембраны, можно оценить величину коэффициента сопротивления γ , необходимо для расчета скорости движения иона через мембрану v , при вычислении скоростей изменения внутри- и внеклеточной концентраций ионов и мембранного потенциала. Учтем также, что проницаемость мембраны зависит от концентрации воды, которая снижая вязкость раствора, повышает проницаемость мембраны и от изменения объема (увеличение объема способствует повышению проницаемости). Проницаемость мембраны для Na^+ кроме того зависит от воздействия ФАВ и резко возрастает при выходе ионов Ca^{2+} из «депо» под действием ФАВ. Будем считать эти зависимости в первом приближении линейными, тогда

$$\frac{1}{\gamma_j} = \frac{1}{\gamma_{0j}} (1 + a_j [H_2O]) (1 + b_j V) (1 + c_j [Q]) \quad (41)$$

Здесь $j = 1, 2, \dots$ определяет вид иона; a_j, b_j, C_j — числовые константы для иона j -го вида ($C_j = 0$ только для ионов Na^+) $1/\gamma_j$ — проницаемость мембраны для ионов j -го вида в нормальных условиях.

Запишем теперь систему уравнений, описывающих изменение концентраций за счет реакций (1) — (25) и трансмембранного переноса.

$$d|\Phi|/dt = \Phi - K_1|\Phi| + C_1Q + K_2|\Phi^0| + AT\Phi \quad (42)$$

$$d|\Phi|/dt = K_1|\Phi| + CaQ - K_2|\Phi^0| + AT\Phi + K_{35}|\Phi_0| \quad (43)$$

$$d|Q|/dt = k_1|\Phi| + CaQ - K_3|Ca^*| + |Q| - |Q| \cdot \delta_V \quad (44)$$

$$d|CaQ|/dt = K_1|\Phi| + CaQ - K_3|Ca^*| + |Q| - |CaQ| \cdot \delta_V \quad (45)$$

$$d|CaR|/dt = K_4|Ca| + |R| - K_5|CaR| + Na| - |CaR| \cdot \delta_V \quad (46)$$

$$d|R|/dt = -K_4|Ca| + |R| + K_6|CaRN_0| + K_{27}|N_{02}R| - |R| \cdot \delta_V \quad (47)$$

$$d|CaRN_a|/dt = K_5|CaR| + \Lambda a - K_6|CaRNa| - K_7|CaRNa| + AMT - |CaRNa| \cdot \delta_V \quad (48)$$

$$d|Na_2R|/dt = K_7|CaRNa| + AMT - K_{27}|Na_2R| \cdot \delta_V \quad (49)$$

$$d|CaT|/dt = K_7|CaRNa| + AMT - K_8|CaT| + K_9|CaT| + |R| - |CaT| \cdot \delta_V \quad (50)$$

$$d|T|/dt = K_{10}|K_2T| + K_8|CaT| - K_{11}|AM| + |T| - |T| \cdot \delta_V \quad (51)$$

$$d|K_2T|/dt = K_9|CaT| + |K| - K_{10}|K_2T| - K_2T \cdot \delta_V \quad (52)$$

$$d|AMT|/dt = K_{11}|AM| + |T| - K_7|CaRNa| + |AMT| - |AMT| \cdot \delta_V \quad (53)$$

$$d|AM|/dt = K_7|CaRNa| + |AMT| - K_{11}|AM| + |T| - K_{12}|AM| + AT\Phi + K_{13}|AM| - |AM| \cdot \delta_V \quad (54)$$

$$d|AM|/dt = K_{12}|AM| + AT\Phi - K_{13}|AM| - |AM| \cdot \delta_V \quad (55)$$

$$d|G|/dt = \psi G_{11}^{-K} |AD\Phi| + |G| - |G| \cdot \delta_V \quad (56)$$

$$d|G_0|/dt = K_{14}|AD\Phi| + |G| - K_{15}|G_0| - |G_0| \cdot \delta_V \quad (57)$$

$$d|AT\Phi|/dt = m_1K_{11}|AD\Phi| + |G| - m_2|K_2|\Phi| + AT\Phi - m_3K_3|AM| + AT\Phi - m_4K_{19}|W^0| + AT\Phi -$$

$$- m_4K_{18}|W| + AT\Phi - |AT\Phi| \cdot \delta_V \quad (58)$$

$$d|AD\Phi|/dt = - |AT\Phi|/dt \quad (59)$$

$$d | W | / dt = K_{19} | AT\Phi | | W^0 | - K_{16} | W | | Na | \quad (60)$$

$$d | W^0 | / dt = K_{17} | \tilde{W} | | K^* | - K_{19} | AT\Phi | | W^0 | \quad (61)$$

$$d | \tilde{W} | / dt = K_{18} | \tilde{W}_0 | | AT\Phi | - K_{17} | \tilde{W} | | K^* | \quad (62)$$

$$| \tilde{W}_0 | = | W_2 | - | W | - | W^0 | - | \tilde{W} | \quad (63)$$

$$d | Ca | / dt = (d | Ca | / dt)_M + K_1 | \Phi | | CaQ | - K_4 | Ca | R | + \\ + K_8 | CaT | + K_6 | CaRNa | + K_9 | CaT | | K | \quad (64)$$

$$d | K | / dt = (d | K | / dt)_M - 2K_9 | CaT | | K | + 2K_{10} | K_2T | + \\ + 2K_{17} | \tilde{W} | | K^* | \quad (65)$$

$$d | Na | / dt = (d | Na | / dt)_M - K_8 | CaR | | Na | + K_6 | CaRNa | + \\ + K_{27} | Na_2R | - 3K_{16} | W | | Na | \quad (66)$$

$$d | Cl | / dt = (d | Cl | / dt)_M \quad (67)$$

$$d | Cl^* | / dt = (d | Cl^* | / dt)_M - | Cl^* | (K_{21} | Na^* | + K_{23} | K^* | + \\ + 2K_{33} | Ca^* |) \quad (68)$$

$$d | Ca^* | / dt = (d | Ca^* | / dt)_M - K_3 | Ca^* | | Q | - \\ - K_{25} | Ca^* | | Cl^* | + K_{26} | CaCl_2^* | \quad (69)$$

$$d | K^* | / dt = (d | K^* | / dt)_M - 2K_{17} | \tilde{W} | | K^* | - \\ - K_{23} | K^* | | Cl^* | + K_{22} | KCl^* | \quad (70)$$

$$d | Na^* | / dt = (d | Na^* | / dt)_M + 3K_{16} | W | | Na | - \\ - K_{21} | Na^* | | Cl^* | + K_{22} | NaCl^* | \quad (71)$$

$$d | CaCl_2^* | / dt = K_{25} | Ca^* | | Cl^* | - K_{26} | CaCl_2^* | - \\ - K_{33} | CaCl_2^* | - | CaCl_2^* | \quad (72)$$

$$d | KCl^* | / dt = K_{23} | K^* | | Cl^* | - K_{24} | KCl^* | - \\ - K_{32} | KCl^* | - | KCl^* | \cdot \delta_V^* \quad (73)$$

$$d | NaCl^* | / dt = K_{21} | Na^* | | Cl^* | - K_{22} | NaCl^* | - \\ - K_{31} | NaCl^* | - | NaCl^* | \cdot \delta_V^* \quad (74)$$

$$d | H_2O | / dt = m_5 K_{14} | AD\Phi | | G | - 6xK_{16} | W | | Na | - \\ - | H_2O^* | \cdot \delta_V \quad (75)$$

$$d | H_2O^* | / dt = 6xK_{16} | W | | Na | - K_{34} (| H_2O | - \\ - | H_2O^* |) - | H_2O^* | \cdot \delta_V^* \quad (76)$$

При записи уравнений введены следующие обозначения: ψ_Φ — скорость образования ΦAB , ψ_G — скорость накопления молекул-источников энергии. $| H_2O^* |$ — равновесная концентрация вне-

клеточной воды, $\delta_V = (dV/dt)/V$; $\delta_V^* = (dV^*/dt)/V^*$ — факторы, учитывающие изменение концентраций при изменении внутри- и внеклеточных объемов, $|W_E|$ — суммарное количество молекул-переносчиков, реализующих активный транспорт, во всех модификациях. Коэффициент m_K в уравнении (58) учитывает, что в реакциях (6), (13), (20), (22), (23) участвует различное количество единиц АТФ — АДФ.

Наконец, запишем уравнения теплового баланса клетки, учитывающие изменение ее температуры T_K за счет выделения тепла при релаксации актомиозинового комплекса и его отвода через поверхность клетки во внеклеточную среду.

$$\frac{dq}{dt} = K_{13} |AM| \cdot \Delta q - k_T (T_K - T_K^*) \quad (77)$$

$$T_K = T_K^m + qc/m \quad (78)$$

Здесь T_K — начальная температура клетки, k — коэффициент, характеризующий интенсивность теплоотвода, C и m — удельная теплоемкость и масса клетки, q — количество тепла. Уравнения (77), (78) необходимо учитывать в силу того, что константы для большинства реакций зависят от температуры.

Таким образом, основу математической модели сокращения единичной клетки составляют уравнения (31) — (78), начальными условиями для которых являются значения концентраций ионов, ФАВ, энергоносителей, сократительных белков и других веществ, соответствующие нормальному состоянию покоя мышечной клетки матки. Естественно, что решение этой системы нестационарных дифференциальных уравнений, некоторые из которых являются и нелинейными, возможно лишь с применением численных методов (константы реакций зависят от температуры, концентрации микроэлементов Mg, Ca, Zn и гормонального фона, что вносит дополнительные трудности вычислительного характера). Система дифференциальных уравнений решалась по неявной разностной схеме с автоматическим выбором шага по времени. Предварительные оценки показали, что хотя наименьшие характерные времена изменения МП составляют $3-4 \cdot 10^{-2}$ с (время генерации потенциала действия), среди реакций (5) — (30) есть гораздо более быстропротекающие. Так, например, при типичном количестве выделяемого ацетилхолина или адреналина 10^{-5} молекул, достаточно для вызывания единичного сокращения клетки, константа $K_1 = 10^{-4} \text{ см}^6 \cdot \text{с}^{-1}$ обеспечивает характерное время реакции (5) порядка 10^{-4} с. Поэтому шаг по времени при решении системы уравнений составляет $2-5 \cdot 10^{-5}$ с. Алгоритм решения реализован на языке ФОРТРАН (Д. Мак-Кракен, 1977) расчеты проводились на ЭВМ М-6000.

В качестве примера рассмотрим результаты расчета параметров единичного сокращения маточной клетки. В начальный

момент времени ($t = 0$) принято распределение внутри- и внеклеточных ионов, обеспечивающее нулевое значение мембранного потенциала ($E = 0$). Значение потенциала покоя составляет—30 мВ и устанавливается примерно за 60 мс. При $t = 60$ мс происходит выделение ФАВ, после чего генерируется потенциал действия с амплитудой порядка 60 мВ. Полное время развития пикового потенциала составило около 150 мс. Степень сокращения клетки коррелирует с количеством актомиозина, вступившего во взаимодействие, рис. 9.3.

Обсуждение результатов. Результаты расчетов длительности и амплитуды измерения мембранного потенциала не противоречат большинству экспериментальных данных и свидетельствуют о правильном выборе большинства констант, использованных в математической модели. Применение математической модели сократительной активности единичной клетки мышцы матки дает возможность рассчитывать и прогнозировать общую силу сокращений в норме и патологии.

Диаграмма, выданная при распечатке программы показала:

1. При концентрации кальция от 10^{-8} до 10^{-7} М мышца расслабляется, при 10^{-6} М волокна взаимодействуют и мышца сокращается, концентрация кальция при этом во внутритканевой жидкости составляет 10^{-3} М.

2. Хотя и имеется электромеханический градиент кальций не устремляется в покое в клетку из-за малой проницаемости для кальция клеточной мембраны. Кальций может проникнуть в клетку через ионные каналы с потенциалом действия. Кальций обратимо связывается с определенным местом на или около поверхности канала. Последующие движения кальция определяются током и внеклеточной концентрацией кальция.

Таблица 9.1

КОНСТАНТЫ

| № п²п | | IN | OUT |
|-------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 1. | Na | $5 \cdot 10^{18}$ | $1 \cdot 10^{19}$ |
| 2. | K | $2 \cdot 10^{19}$ | $1 \cdot 10^{17}$ |
| 3. | Ca | 10^{13} | 10^{16} |
| 4. | Cl | 10^{17} | $2 \cdot 10^{19}$ |
| 5. | H ₂ O | 10^{18} | 10^{18} |
| 6. | Q | 10^{16} | 10^{16} |
| 7. | NaCl* | — | 10^{15} |
| 8. | KCl* | — | $3 \cdot 10^{15}$ |
| 9. | CaCl ₂ * | — | 10^{14} |
| 10. | A ⁻ | $4 \cdot 10^{19}$ | — |
| 11. | CaQ | 10^{17} | — |
| 12. | CaR | 10^5 | — |
| 13. | Na ₂ CaR | 10^5 | — |
| 14. | T | 10^{13} | — |
| 15. | AM | 10^{13} | — |

Продолжение табл.

| № п/п | In | OUT |
|-------|-------------------|------------------|
| 16. | AMT | 10 ¹⁵ |
| 17. | CaT | 10 ¹² |
| 18. | KT | 10 ¹² |
| 19. | Na ₃ R | 10 ¹¹ |
| 20. | AM | 10 ¹² |
| 21. | ATФ | 10 ¹⁵ |
| 22. | ADФ | 10 ¹³ |
| 23. | O | 10 ¹⁹ |
| 24. | G ⁰ | 10 ¹³ |
| 25. | R | 10 ¹² |
| 26.* | W ⁰ | 10 ¹⁰ |
| 27.* | W ⁰ | 10 ¹⁰ |
| 28.* | ΦAB | 10 ³ |
| 29.* | ΦAB ⁰ | 10 ⁵ |
| 30.* | W | 10 ¹⁰ |
| 31.* | W ⁰ | 10 ¹⁰ |

akusher-lib.ru

КОЭФФИЦИЕНТЫ

| | | |
|--|---|---|
| $L_1 = K_1 \Phi CaQ -$ | $K_1 = 10^{-4} \text{ см}^3 \cdot \text{с}^{-1}$ | 19^{-1} Расход CaQ |
| $L_2 = K_2 CaQ AT $ | $K_2 = 10^{-3} \text{ см}^6 \cdot \text{с}^{-1}$ | $2\Phi \Phi = 19^{-2}$ |
| $L_3 = K_3 Ca^* \cdot Q $ | $K_3 = 19^{-18} \text{ см}^3 \cdot \text{с}^{-1}$ | реакции без CaQ |
| $L_4 = K_4 Ca R $ | $K_4 = 10^{-16}$ | $Ca^* + Q \quad CaQ \quad $ |
| $L_5 = K_5 CaR Na $ | $K_5 = 10^{-8}$ | $Ca + R \quad CaR \quad 10^{-4}$ |
| $L_6 = K_6 NaCaR $ | $K_6 = 10^{-13}$ | $CaR + Na \quad CaRN_a \quad 10^{-5}$ |
| $L_7 = K_7 NaCaR \cdot AMT $ | $K_7 = 10^5$ | $NaCaR = 10^{-5}$ |
| $L_8 = K_8 CaT $ | $K_8 = 10^{-10}$ | $NaCaR + AMT \quad AM + CaT... \quad 10^{-4}$ |
| $L_9 = K_9 CaT K -$ | $K_9 = 10^3$ | $CaT = 10^{-3}$ |
| $L_{10} = K_{10} KT $ | $K_{10} = 10^{-14}$ | $CaT + 2K \quad KT + Ca \quad 10^{-4}$ |
| $L_{11} = K_{11} AM T $ | $K_{10} = 3 \cdot 10^3$ | $(K_2T) \quad 3 \cdot 10^{-4}$ |
| $L_{12} = K_{12} AM \cdot AT $ | $K_{11} = 10^{-12}$ | $AM + T \quad AMT \quad 10^{-3}$ |
| $L_{13} = K_{14} AM $ | $K_{12} = 10^{-10}$ | $AM \quad AM \quad 10^{-5}$ |
| $L_{14} = K_{14} AD\Phi \cdot G$ | $K_{13} = 3 \cdot 10^{+2}$ | $AM = 3 \cdot 10^{-3}$ |
| $L_{15} = K_{15} G_0 $ | $K_{14} = 2 \cdot 10^{-17} \left(1 + \frac{Ca}{10^{18}} \right)$ | $AD\Phi \quad AT\Phi \quad 5 \cdot 10^{-8}$ |
| $L_{16} = K_{16} W \cdot Na $ | $K_{15} = 10^2$ | $(G_0) = 10^{-2} \quad G_0$ |
| $L_{17} =$ | $K_{16} = 10^{-6}$ | Акт. транс. $Na \quad 10^{-4}$ |
| $L_{18} = K_{18} AT\Phi \cdot W^0 $ | K_{17} | Акт. транс. K^* |
| $L_{19} = K_{19} Na^* \cdot Cl^* $ | $K_{18} = 10^{-12}$ | $W_0 \quad W \quad 10^{-3}$ |
| $L_{20} =$ | $K_{19} = 10^{-17}$ | ATΦ |
| $L_{21} = K_{21} K^* Cl^* $ | $K_{20} = 10^4$ | $W_0 \quad W$ |
| $L_{22} =$ | $K_{21} = 10^{-17}$ | $Na + Cl \quad 10^{-2}$ |
| $L_{23} = 23K Ca \cdot Cl^* $ | $K_{22} = 10^4$ | дисс $(NaCl)^* = 10^{-4}$ |
| | $K_{23} = 10^{-17}$ | $K + Cl \quad KCl \quad 10^{-2}$ |

L₂₄
L₂₅
L₂₆
L₂₇
L₂₈
L₂₉
L₃₀
L₃₁

K₂₄ = 10⁴
K₂₅ = 1E3
K₂₆ = 1
K₂₇ = 1
K₂₈ = 1
K₂₉ = 1
K₃₀ = 1
K₃₁ = 1

дисс (KcL) = 10^{-4}
Ca + Cl CaCl 10^{-3}
дисс CaCl₂ = 10^{-4}
Na₂R 10^{-3}

NaCl⁻¹=
RCl⁻²

Времена
вывода из
игры

9.2. Антагонисты кальция и сократительная активность миомерия

Антагонисты кальция представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств, различных в химическом и фармакологическом отношении. Среди них можно выделить 3 основных препарата, которые по своей химической структуре явились прототипами для создания многочисленных аналогов: нифедипин, относящийся к дигидропиридиновому ряду; верапамил, являющийся производным папаверина; дилтиазем-дерибат бензотиазепина.

Все эти препараты легко абсорбируются в желудочно-кишечном тракте, подвергаются микросомальному окислению в печени и выводятся почками в виде метаболитов.

Комитет эксперта ВОЗ в 1985 г. предложил следующие классификации антагонистов кальция (АК; этому термину было отдано предпочтение перед другими: блокаторы входы Ca^{2+} , блокаторы кальциевых каналов и др.). Фармакологическая классификация подразделяет известные АК на 6 групп:

а) селективно действующие на медленные кальциевые каналы: 1) верапамилподобные; 2) нифедипиноподобные; 3) дилтиазем;

б) неизбирательно действующие на медленные кальциевые каналы: 4) флунаризиноподобные; 5) прениламиноподобные; 6) другие (каверин, пергексиллин).

Клиническая классификация предусматривает подразделение АК разных фармакологических групп по эффективности при различных заболеваниях: сердечно-сосудистых-стенокардия напряжения (1, 2, 3, 4), нестабильная стенокардия (1, 2, 3), стенокардия Принцметала (1, 2, 3), пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии, фибрилляция и трепетания предсердий (1, 3), головкружения (4) и т. п. (Vanhoutt, Paoletti, 1987).

Мышечное сокращение. Известно, что ионы кальция играют важную роль в процессе *возбуждение-сокращение*. При деполяризации клеток происходит быстрое превращение — повышение концентрации внутриклеточного ионизированного кальция в цитозоле с 10^{-12} до 10^{-7} М и выше, что приводит к инактивации тропонин-тропомиозинового комплекса и в результате происходит взаимодействие сократительных белков и собственно сокращение. Имеются множественные внутриклеточные пути активации кальцием сокращений гладкой мышцы. Так, отношение толстых волокон к тонким в скелетной мышце 2:1, в гладкой мышце от 12—17:1, в сосудах до 50:1. Отношение актин/миозин, соответственно, в скелетной и гладкой мышцах 4:1 и 12—35:1. Например, саркоплазматический ретикулум гладкомышечных клеток может спонтанно высвобождать Ca^{2+} в цитоплазму в отсутствии стимуляции рецепторов, что активирует Ca — каналы, приводя к увеличению внутриклеточной

концентрации Ca^{2+} . Этот процесс может играть важную роль в спонтанном сокращении гладких мышц сосудов (Spragrow, 1988; Weissberg, Little, Bobik, 1988).

Миоциты сердца и сосудов, в отличие от поперечно-полосатой мускулатуры скелетных мышц, имеют сравнительно слабо развитую сеть саркоплазматического ретикулума и соответственно небольшие запасы эндогенного кальция, что делает их зависимыми от поступления экзогенных ионов кальция. Поступление Ca^{2+} из экзогенных запасов происходит в основном через медленные каналы в начале фазы реполяризации клеточной мембраны вслед за прекращением поступления ионов натрия через так называемые быстрые каналы в фазу деполяризации. АК блокируют поступление Ca^{2+} через медленные каналы. Помимо влияния АК на трансмембранный ток Ca^{2+} , не исключена возможность внутриклеточной локализации действия препаратов этой группы, например, на кальмодулин. Однако этот эффект, очевидно, не имеет практического значения (Т. Фазекаш, 1983; В. Г. Кукес, А. Г. Рудаков, В. Р. Цулая, 1987; Mizgal, 1983; Opie, 1984; Schwartz, Matlib, Balwierczak, Lathrop, 1985).

Следует отметить, что эффекты АК существенно различаются в условиях *in vitro* и в целостном организме. Так, естественный отрицательный инотропный эффект АК, четко выявляемый *in vitro* в условиях *in vivo* максимируется в результате следующих причин: 1) периферической вазодилатацией, снижением общего периферического сопротивления и отсюда уменьшением нагрузки на сердце; 2) снижение общего периферического сопротивления ведет к повышению тонуса симпатической нервной системы, что определяет непрямой положительный инотропный эффект АК; 3) в результате повышения симпатического тонуса реципрокно снижается парасимпатический тонус (последний эффект особенно выражен у нифедипина).

Кроме того, в клинических условиях гемодинамические эффекты АК определяются также индивидуальной чувствительностью, состоянием функции миокарда, другими лекарственными средствами, используемыми одновременно с АК (Cheymol, Biour, 1984; Chrysant 1985; Gomes, Cirillo, Irvin, 1985).

Учитывая «тропизм» действия, АК можно условно подразделить на две группы.

1. Препараты, преимущественно воздействующие на миоциты сердца, коронарных артерий и на специализированные клетки миокарда, образующие синусовый узел и атриовентрикулярное соединение (верапамил, дилтиазем, тиапамил).

2. Препараты, преимущественно воздействующие на гладкомышечные клетки сосудов:

а) преимущественно периферических артерий (индапамид, лидофлазин, фелодипин, нифедипин);

б) преимущественно церебральных сосудов (циннаризин).

Данное подразделение является весьма условным, так как этот «тропизм» весьма относителен, зависит от концентрации препаратов и индивидуальных реакций функциональных систем организма (В. Г. Кукес, А. Г. Рудаков, В. Р. Дулая, 1987).

Блокаторы кальциевых каналов вызывают расширение кровеносных сосудов, т. к. предупреждают сосудосуживающий эффект Ca^{2+} , связанный с образованием комплекса Ca^{+} — кальмодулин, который активирует киназу светлой цепи миозина. Поэтому при ишемии миокарда, недостаточности АТФ, нарушается выведение Ca^{2+} из кардиомиоцитов; избыток внутриклеточного Ca^{2+} ведет к повреждению митохондрий и гибели клеток. Блокаторы кальциевых каналов, предупреждая вход Ca^{2+} в клетки, препятствует указанным нарушениям. Кроме того, в настоящее время имеется ряд убедительных данных о роли Ca^{2+} как вторичного посредника, обеспечивающего функциональный ответ клетки на воздействие первичных посредников.

Ca^{2+} регулирует 3 важные функции клетки: 1) подвижность клетки; 2) энергоснабжение и (3) регуляция вторичных посредников (контроль по принципу обратной связи механизмов, обеспечивающих реакцию клетки). В различных клетках обнаружено до 30 белков, связывающих Ca^{2+} (характерные особенности: низкая молекулярная масса, кислотные свойства, способность связывать от 1 до 4 Ca^{2+}) и имеющих специализированные функции. К Ca^{2+} — связывающим внутриклеточным белкам относится и кальмодулин, не обладающий тканевой специфичностью.

Различные блокаторы кальциевых каналов, и особенно эффективно флунаризин, препятствуют возникающим в условиях ишемии и гипоксии тканей уменьшению деформируемости эритроцитов и изменению их формы, зависящим и от избыточного вхождения Ca^{2+} в эритроциты. Из известных АК выраженной селективностью в действии на гладкие мышцы сосудов обладают флунаризин, лидофлазин, циннаризин, и нифедипин (Van Nueten, De Clerck, 1984; Sobel, 1985; Vanhoutt, Rimele, Rooke, 1985).

Несмотря на то, что простагландины являются физиологическими регуляторами системы входа Ca^{2+} из терминальных систем саркоплазматического ретикулула (М. К. Мурзахметова, О. К. Есырев, 1989), следует также иметь в виду, что сократительная реакция некоторых сосудов на ПГФ₂, в условиях калиевой деполяризации не имеет какой-либо связи с изменениями внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (Haiech, Cavadore, Le Reuch, 1984). При этом различают 3 типа центров связывания АК: места связывания дигидропиридинов, бензотиазепинов (дилтиазем) и фенилалкиламинов (верапамил), которые связаны аллостерически. Кроме того, современными исследованиями показано, что исследование Ca^{2+} — транспортирующих АТФаз

гладких мышц показало наличие 2 различных форм. Одна из них присутствует в плазматической мембране, имеет молекулярную массу 140—130 кД и стимулируется кальмодулином. После реконституции в липидные везикулы эта АТФаза катализирует АТФ-зависимый захват Ca^{2+} . Антитела к этой АТФазе ингибируют Ca^{2+} транспорт в плазматических мембранах, но не в эндоплазматической сети. Описан также путь регуляции активности цГМФ через фосфорилирование. Один из компонентов этого пути — каталитический фосфопротеин — легко выявляется и может служить для надежного выявления АТФазы даже в мышечных тканях.

Второй тип Ca^{2+} -насоса имеет молекулярную массу 100 кД, локализован в эндоплазматической сети и аналогичен насосу сердца или медленных мышц, что подтверждается иммунологически. Этот Ca^{2+} -насос регулируется цАМФ и цГМФ через фосфорилирование фосфолабаном. Обе Ca^{2+} -АТФазы ингибируются фторалюминатом без участия G-белка (Wuytack, 1989).

В экспериментах на животных АК обнаруживают анксиолитические свойства, действуют подобно антидепрессантам и антипсихотическим средствам, проявляют противосудорожные и анальгетические свойства, усиливают действие наркотических анальгетиков, улучшают запоминание при выработке условных рефлексов. Наряду с влиянием АК на обмен Са, следует учитывать их влияние на гемодинамику и действие различных нейромедиаторов, а также дозы веществ, применяемых в эксперименте (Soubrie, 1989). В исследовании известного английского ученого К. Бэгшоу (1985), занимающегося исследованием молекулярного механизма мышечного сокращения, подчеркивается, что широкое поле деятельности открывается при исследовании систем регуляции мышечного сокращения. Накапливается все больше свидетельств в пользу того, что существует несколько разных состояний как сокращения, так и расслабления. Повторная стимуляция мышцы вскоре после тетанического сокращения вызывает больший по амплитуде пик изометрического напряжения, чем тот, который мышца развивает после более длительного пребывания в расслабленном состоянии. Такая «память» мышцы может указывать на наличие остаточной подпороговой концентрации свободных ионов Са, либо центров, медленно обменивающихся связавшийся с ними Ca^{2+} , либо, наконец, на фосфорилирование.

Критерием правильности наших представлений о механизме мышечного сокращения должна служить возможность сборки контрактильной системы из ее составных компонентов (К. Бэгшоу, 1985).

Одним из наиболее важных достижений современной общей кардиологии является то, что многие вещества, оказывающие положительное или отрицательное инотропное действие на мио-

кард, выступают в роли активаторов или ингибиторов функции ионов Ca^{2+} в электромеханическом сопряжении. Например, стимуляция β -адренорецепторов при действии адреналина, норадреналина или изопроterenола усиливает трансмембранное поступление Ca^{2+} во время возбуждения. Это приводит к увеличению расщепления АТФ с помощью Ca^{2+} — активируемой АТФазой миофибрилл и повышению развиваемой миокардом силы сокращения. Аналогично этому при действии сердечных гликозидов к сократительным миофибриллам поступает больше Ca^{2+} . И, наоборот, ряд веществ, оказывающих отрицательное инотропное действие, может угнетать процесс электромеханического сопряжения в миокарде, препятствуя поступлению в клетку ионов Ca^{2+} (А. Флекенштейн, Г. Флекенштейн-Грюн, 1988; Jun, Tetsuya, Hiroshi et al, 1990). Lindeman, Hirschman, (1988) в эксперименте на наркотизированных собаках в условиях искусственной вентиляции легких показали, что, например, магния сульфат, широко применяемый в акушерской практике, напоминает блокаторы кальциевых каналов по влиянию на гладкие мышцы дыхательных путей. При этом действие магния на бронхи в значительной степени сходно с эффектом инфедипина, который избирательно подавляет бронхосуживающий эффект и реакции, обусловленные усилением входа Ca^{2+} в гладкомышечной клетке через потенциалозависимые кальциевые каналы. Авторы полагают, что магний действует на гладкие мышцы дыхательных путей как блокатор потенциалозависимых кальциевых каналов.

Регуляция системы сокращения ионами Ca^{2+} . Одним из наиболее важных вопросов в изучении гладкой мышцы является вопрос о природе регуляторных систем, управляющих сокращением. Несмотря на то, что теория фосфорилирования, несомненно, наиболее популярна в настоящее время, она не является единственной. Предложено несколько различных регуляторных механизмов (роль тропонина; системы, связанные с миомином; лейбтонин; фосфорилирование тонких миофиламентов; фосфорилирование легкой цепи миозина, в частности исследования роли фосфорилирования легкой цепи миозина в регуляции сокращения интактной гладкой мышцы, а также исследования регуляции сокращения «скиннированных» препаратов с помощью фосфорилирования легкой цепи миозина). По мнению С. П. Дриска (1988) в настоящее время нет общепринятой точки зрения на механизмы, регулирующие сокращение гладкой мышцы. Практически все исследователи согласны с тем, что такая регуляторная система отличается от системы скелетной мышцы, основным звеном которой является тропонин, но на этом согласии исчерпывается.

Большинство ученых считает, что по крайней мере частью этой системы является фосфорилирование легкой цепи миозина.

В некоторых препаратах изолированных белковых систем и в «скинированных» препаратах фосфорилирование легкой цепи, по-видимому, является единственным механизмом, но в других изолированных белковых системах и в интактной ткани скорее всего существуют и другие механизмы. Ученые ряда известных лабораторий отрицают значение фосфорилирования легкой цепи миозина и утверждают, что регуляция определяется белком тонких миофиламентов, называемым лейотонином. К другим предложенным гипотетическим механизмам относятся связывание Ca^{2+} с миозином и фосфорилирование белков тонких миофиламентов.

Можно допустить, что не все типы гладких мышц идентичны друг другу в отношении регуляторных механизмов, как они не идентичны во многих других аспектах. Очень часто подчеркивается большое разнообразие типов гладких мышц, и вовсе не обязательно, чтобы гладкомышечные клетки мускульного желудка цыпленка имели ту же систему регуляции, что и клетки аорты коровы.

Другое возможное объяснение, по мнению С. П. Дриска (1988), состоит в том, что в различных экспериментальных условиях проявляются или, наоборот, оказываются скрытыми различные механизмы, так что стадиями, лимитирующими активность АТФазы, могут становиться различные этапы цикла поперечных мостиков. Это может быть следствием утраты или даже артефактного возникновения регуляторных механизмов в процессе приготовления препарата, используемого в данной модели.

Если допустить справедливость этого предположения, то в результате мы приходим к выводу, что наиболее подходящим для исследования препаратом будет наиболее физиологичный. Поскольку фосфорилирование легкой цепи миозина можно подтвердить при стимуляции полосок интактной гладкой мышцы, сам факт фосфорилирования в физиологических условиях можно считать установленным, а в биохимических исследованиях было показано, что оно может играть регуляторную роль. Однако, так как более тщательные исследования механики мышцы показали, что фосфорилирование принимает участие в регуляции скорости укорочения, а не силы сокращения, для объяснения регуляции силы сокращения в интактной ткани необходим некоторый другой подход. Для этой цели могут служить другие регуляторные механизмы (лейотонин, связывание Ca^{2+} с миозином или фосфорилирование белков тонких миофиламентов), которые, по-видимому, регулируют активность АТФазы в других условиях.

Проблема регуляции сокращения гладкой мышцы очень активно изучается и проводящиеся в настоящее время исследования вскоре ответят на вопрос справедливо ли такое умозрительное объяснение множества противоречивых данных. Более пол-

ное понимание механизмов регуляции сокращения гладкой мускулатуры сосудов имеет исключительно важное значение, поэтому результаты настоящих и будущих исследований должны быть очень интересны (С. П. Дриска, 1988).

Регуляция сократительной деятельности матки человека и животных. Регуляция сократительной деятельности матки млекопитающих — это сложный многозвеньевой процесс, который осуществляется за счет местных, гуморальных и рефлекторных механизмов. По мнению В. И. Циркина (1987), до настоящего времени не создана общая теория регуляции сократительной деятельности матки человека и животных, которая бы учитывала видовые особенности репродуктивного процесса и специфичность его отдельных этапов: отсутствует общепризнанная теория индукции родов, остается неясным вопрос о механизмах торможения сократительной деятельности матки человека и животных, о механизме родоиндуцирующего действия простагландинов, а также о роли в регуляции сократительной деятельности матки человека прогестерона, окситоцина, серотонина, гистамина, брадикинина, ацетилхолина, катехоламинов и других веществ.

Существуют различные способы идентификации регуляторов сократительной деятельности матки млекопитающих и изучения механизмов, благодаря которым они влияют на сократительную активность гладкомышечных клеток (миоцитов) матки. Среди них большое значение имеет исследование физиологических свойств миоцитов матки — основного объекта регулирования (В. И. Циркин, 1987), при этом по своим физиологическим свойствам миоциты матки отличаются от других гладкомышечных клеток.

При экспериментах на изолированных препаратах гладких мышц, важно учитывать данные Р. Блаттнер, Х. Классен, Х. Денерт, Х. Дёринг (1983) о том, что для опытов используются девственные самки морских свинок массой 240—230 г или крыс (200—250 г). В одной серии опытов необходимо использовать животных, находящихся в одинаковой фазе полового цикла. Величина исходной нагрузки должна составлять 0,5—1 г. В сокращении мышцы матки различают фазу изометрического расширения и фазу ауксотонического изгнания, следовательно, работу этой мышцы можно изучать в изометрических или ауксотонических условиях. Однако ее можно исследовать и в изотонических условиях.

Искажения со стороны спонтанной двигательной активности препарата можно уменьшить до уровня, удовлетворяющего условиям пробы. Препарат спонтанно сокращающейся матки используют для изучения веществ, стимулирующих мускулатуру или расслабляющих ее. В опытах такого рода препарат поме-

миот в ванночку с раствором Тироде с нормальным содержанием кальция, калия и магния.

Классические работы Csapo (1954, 1960) и другие исследования (Congrad, Kuhe, 1967) показали, что величина сокращения миометрия связана с его растяжением. С. А. Шелковников, Г. А. Савицкий, В. В. Абрамченко (1986) изучили спонтанную сократительную активность изолированных полосок миометрия матки в зависимости от степени растяжения. Установлено, что все препараты миометрия неловека обладали спонтанной активностью независимо от функционального состояния матки или области, из которой выделена полоска. При определенной степени растяжения миометрия пейсмейкерная активность свойственна гладкомышечным пучкам при самых различных функциональных состояниях матки.

Максимальная спонтанная активность наблюдалась при растяжении полосок в 2 раза независимо от того, из какого участка дна или тела матки была выделена полоска. Степень растяжения миометрия следует учитывать при физиологических и фармакологических исследованиях изолированных полосок миометрия.

Сила и частота спонтанных сокращений не зависела от того, в каком направлении и из какого слоя матки вырезана полоска миометрия. Полученные результаты говорят в пользу того, что мышечные волокна в матке, растянутой концептом, образуют трехмерную структуру. Миоархитектоника матки человека при беременности в значительной степени определяется растяжением матки растущим концептом. В. И. Циркин (1987) показал, что количественные и качественные проявления основных физиологических свойств миоцитов полового тракта млекопитающих, в том числе автоматки, сократимости и хемореактивности, зависят от видовой принадлежности (человек, крыса, кролик, свинья), этапа репродуктивного процесса (свойства миоцитов существенно меняются при беременности, в родах и послеродовом периоде) и от характера выполняемой ими функции (миоциты матки, миоциты шейки и связочного аппарата матки, миоциты влагалища). Показано, что мышечная стенка матки небеременных, беременных, рожаящих и родивших женщин в функциональном отношении является достаточно однородным образованием: физиологические свойства миоцитов из области дна, тела и нижнего сегмента (наружный и внутренний слои) матки во многом однотипны, что было также показано и в исследовании С. А. Шелковникова и соавт. (1986).

В матке агонисты типа ацетилхолина, окситоцина, простагландина $\Phi_{2\alpha}$ и серотонин вызывают сокращения, связанные с повышением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в миометрии (Huszar, Roberts, 1982; Ichida, Moriyama, Terao, 1984; Tsutou et al, 1985). Развитие напряжения в матке зависит, главным об-

разом, от экстрацеллюлярного кальция, чем внутриклеточного кальция (Bolton, 1979).

Большой интерес представляют работы экспериментального и клинического характера о блокаторах входа кальция (внутри клетки) и функции матки. В настоящее время рассмотрены подклассы веществ, органических антагонистов Ca^{2+} , вызывающих подавление проникновения Ca^{2+} внутрь гладкомышечных клеток матки через специфические кальциевые каналы и применяющиеся для лечения гипертонии, стенокардии и суправентрикулярной тахикардии.

Hollingsworth, Downing (1988) рассматривают возможность их использования для релаксации матки. К этим препаратам относятся дигидропиридин (нифедипин, никардипин, нитрендипин), группа верапамила (галлопамил) — дилтиазема и группа веществ — производных фенилалкиламина (циннаризин, флунаризин). В настоящее время делаются попытки изучить механизм их влияния на гладкомышечные клетки миометрия, возможность связывания с рецепторами матки, их влияние на величину сокращений матки *in vitro* и *in vivo*. С. А. Костерин, В. П. Фомин, И. Б. Червоненко, О. П. Шинлова (1989) изучали влияние протонного градиента на транспорт Ca^{2+} через плазматическую мембрану III гладкомышечных клеток. С использованием флуоресцентного красителя акридинового, оранжевого и метода $^{45}\text{Ca}^{2+}$ — $^{40}\text{Ca}^{2+}$ — обмена исследовалось влияние протонного градиента на транспорт Ca^{2+} во фракции сарколеммы миометрия. Протонный градиент, направленный из внутривезикулярного пространства во внешнюю среду, стимулировал поступление Ca^{2+} в везикулы. Наоборот, протонный градиент, направленный внутрь везикул сарколеммы, препятствовал входу в них Ca^{2+} . Таким образом, в плазматической мембране гладкомышечных клеток существует механизм переноса Ca^{2+} , индуцируемого градиентом pH. В другой обстоятельной работе М. Д. Курский, О. П. Шинлова, В. П. Фомин, С. А. Костерин (1988) изучили влияние стимуляторов сокращения матки на активный и пассивный транспорт Ca^{2+} во фракции сарколеммы миометрия.

В настоящее время для усиления сократительной активности миометрия в родах широко используются такие фармакологические препараты, как хинин, сигетин, пахикарпин и изоверин (Н. С. Бакшеев, Р. С. Орлов, 1986; Е. Т. Михайленко, 1978).

В то же время роль этих веществ в регуляции кальциевого обмена в миометрии не исследована.

Как известно, катионам Ca^{2+} принадлежит существенная роль в обеспечении взаимодействия актина и миозина в гладких мышцах и, в частности, в миометрии (В. М. Данилова, 1985; Silver, Stull 1982). Повышение концентрации Ca^{2+} в диапазоне 10^{-8} — 10^{-5} М активирует сокращение, а понижение — стимули-

рует релаксацию гладкой мышцы матки (Godfraing, Miller, 1985; Loutzenhizer et al, 1985). Внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} в миометрии обеспечивается системами пассивного и активного транспорта катиона, локализованными в плазматической мембране и субклеточных структурах (С. А. Костерин, М. Д. Курский, 1985; С. А. Костерин, Н. Ф. Браткова, М. Д. Курский, 1985).

Доказано, что ряд физиологически активных веществ, стимулирующих сократительный эффект миометрия (окситоцин, простагландины и др.), обладает способностью ингибировать активность кальциевого насоса сарколеммы или/и активировать пассивное поступление катиона в миоплазму (Popescu, Nutu, Panoiu, 1985; Batra, 1986). М. Д. Курский и соавт. (1988) показали, что из четырех исследованных веществ два (пахикарпин и изоверин) не оказывали влияния на системы активного и пассивного транспорта Ca^{2+} во фракции везикул сарколеммы миометрия. Этот результат вполне объясним, так как эти препараты оказывают контрактильное действие на мускулатуру матки на уровне вегетативной системы (Н. С. Бакшеев, Р. С. Орлов, 1976; Е. Т. Михайленко, 1978).

Хинин в диапазоне концентраций 10^{-3} — 10^{-2} М резко увеличивал скорость пассивного выхода Ca^{2+} из везикул сарколеммы, тогда как сигетин в том же диапазоне концентраций не влиял на этот процесс. Тот факт, что хинин усиливает скорость выхода ионов Ca^{2+} , накопленных путем пассивного уравнивания либо в АТФ — зависимом процессе, свидетельствует об увеличении кальциевой проницаемости мембранных везикул. Хинин повышает неспецифическую проницаемость сарколеммы, что подтверждается опытами по изучению диссипации K^+ — диффузионного потенциала в присутствии этого вещества. Таким образом, хинин увеличивает проницаемость сарколеммы не только для Ca^{2+} , но и для одновалентных катионов, тогда как сигетин не оказывает подобного влияния.

Сигетин в отличие от хинина неконкурентно ингибирует АТФ-зависимый транспорт Ca^{2+} . Авторы полагают, что действие сигетина как стимулятора сокращения гладкой мышцы матки опосредуется подавлением активности системы М, АТФ-зависимого выброса Ca^{2+} из клеток миометрия в межклеточное пространство.

Popescu, Nutu, Panoiu (1985), Batra (1986) также показали, что окситоцин обладает способностью ингибировать активность кальциевого насоса сарколеммы или (и) активировать пассивное поступление катиона в миоплазму. В ответ на введение ацетилхолина АК (дилтиазем, нитрендипин, верапамил) вызывали угнетение маточной активности изолированных полосок миометрия у крыс и мышей) Ichida et al., 1984, 1988; Anderson, Ramon, Snyder, 1971; Flekenstein Grün, Tritthart, Byon,

1974; Magaribuchi, Nakajima, 1977; Granger, Hollingsworth, Weston, 1986); Sakai Terada, Kitamura, Kuriyama, 1988). При изучении быстрых Na^+ - и медленных Ca^{2+} -каналы в одиночных гладкомышечных клетках матки беременных крыс Ohya, Spiegelakis (1939) показали, что медленный ток зависел от внеклеточной концентрации Ca^{2+} и подавлялся дозозависимыми образом нифедипином ($10 \text{ нМ} - 10 \text{ мкМ}$).

Для понимания воздействия АК на миоэлектрическую активность представляет большой интерес работа Г. К. Степанковской, С. А. Костерина, Н. М. Курской, Н. Е. Яроцкого (1988) об АТФ-зависимом транспорте Ca^{2+} во фракциях субклеточных структур миоэлектрической женщины. Авторами изучена субклеточная локализация систем АТФ-зависимого транспорта Ca^{2+} в миоэлектрической женщины при беременности 39—40 недель беременности и в I периоде родов.

Показано, что Mg^{2+} -АТФ — зависимое накопление Ca^{2+} во фракции сарколеммы имеет характер активного трансмембранного процесса. Доказано, что фракция сарколеммы обладает наибольшими по сравнению с фракциями других субклеточных структур значениями активностей Ca^{2+} и Mg^{2+} -АТФазы.

По мнению И. Шомоги, В. Агота, Б. Жолнаи, Ф. Линтнер, В. Вист (1978) состояние сокращения гладкой мышцы в матке определяется внутриклеточной концентрацией свободного Ca^{2+} . общепринято, что внутриклеточная концентрация свободного Ca^{2+} в пределах около 10 нМ максимально активирует сократительные элементы, тогда как при концентрациях 100 нМ и ниже мышца полностью расслабляется. Хорошо известно, что различные гладкие мышцы (матка) состоит из продольных и круговых мышц, но продольные и круговые мышцы отвечают различными реакциями на электрическую стимуляцию. Так, в круговой мышце кальций, реагирующий на сигнал, быстро изолируется, но в продольной мышце концентрация внутриматочного свободного кальция быстро возрастет (Kuriyama et al., 1976).

Наши знания о гормональных факторах, контролирующей концентрацию кальция в цитоплазме гладкой мышцы, все еще незначительны. Имеются некоторые экспериментальные данные, касающиеся воздействия *in vitro* различных гормонов и лекарств на перенос кальция, главным образом в субклеточных фракциях ткани миоэлектрической. Так, Carsten (1974) показал, что прогестерон способствует накоплению кальция в микросомной фракции матки рогатого скота (коровы), что ведет к расслаблению миоэлектрической. С другой стороны, простагландины и окситоцин оказывают тормозящее воздействие на аккумуляцию кальция. Прогестерон является антагонистом действия простагландинов и окситоцина, хотя простагландин P_{2a} и окситоцин могут действовать через различные механизмы или в различных точках

клетки. Прогестерон блокирует воздействие простагландина F_2 и окситоцина на связывание кальция и способствует непрерывной аккумуляции кальция в микросомах. На основе воздействия гормонов и лекарств на перенос кальция в миометрии можно сделать вывод, что действие указанных гормонов и лекарств в АТФ — зависимом переносе кальция может явиться основой физиологической регуляции работы матки. Нельзя также исключать и тканеспецифическое влияние прогестерона на стероидные рецепторы мочеполового тракта. Так, *Batra, Iosif (1989)* исследовали влияние введения прогестерона на содержание рецепторов и эстрадиола в матке, влагалище и уретре крольчих. Показано, что прогестерон вызывал снижение концентрации рецепторов и рецепторов эстрадиола только в матке, но не во влагалище и в уретре. Прогестерон вызывал уменьшение сродства к ядерным рецепторам во всех трех органах, что имеет, по мнению авторов, большое физиологическое значение. В то же время изучение кальциевых токов, регистрируемых в одиночных клетках миометрия, изолированных из неполовозрелых крыс после инъекции прогестерона *in vivo* дало основание *Egulkar и Rendt (1989)* прийти к заключению, что кинетика Ca^{2+} — токов не зависела от того, были выделены клетки из животных, получавших прогестерон, или нет. *Enyedi, Brandt, Minami, Penniston (1989)* показали, что окситоцин регулирует транспорт Ca^{2+} плазматической мембраной миометрия крысы. Измерение захвата Ca^{2+} везикулами плазматических мембран и мембранами саркоплазматического ретикулума миометрия крыс показало, что окситоцин ингибирует захват Ca^{2+} плазматическими, но не ретикулярными мембранами. При этом в плазматических мембранах наблюдалось снижение сродства к Ca^{2+} без изменения максимальной скорости транспорта. Действие окситоцина сильно зависело от гормонального статуса животных. В работе обсуждается роль Ca^{2+} — насоса в длительном повышении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при действии окситоцина. В тесной связи стоит работа *Pozo, Puche (1989)* по изучению влияния антагонистов кальция — верапамила, дилтиазема и флунаризина на сокращения изолированной матки крыс, вызванные окситоцином; в сравнении с v_2 — адреномиметиком ритодрином. У всех исследованных средств отмечен неконкурентный антагонизм с окситоцином, который зависел от дозы и был наибольшим при использовании верапамила. Флунаризин, ритодрин, дилтиазем были менее активны. Используя другой методический подход *Ichid и соавт. (1988)* — применялась характеристика индуцированного ацетилхолином активности фосфоорилазы, а в сегментах матки (вместо регистрации сократительной реакции на ацетилхолин) авторы изучали действие ацетилхолина на активность фосфоорилазы в матке крысы. Фрагменты матки крыс с удаленными яичниками, обрабо-

танных 17- β -эстрадиол-3-бензоатом, подвергали воздействию ацетилхолина и либо измеряли сократительный ответ препарата в изотоническом режиме, либо определяли активность фосфоорилазы, а в гомогенате по выключению ^{14}C -глюкозы. Активность фермента зависит от концентрации ацетилхолина и ингибируется атропином, а также АК. IC_{50} для CoCl_2 , дилтиазема, нитрендидина и верапамила составляют 3,4 мМ, 0,25 мМ, 0,025 мМ и 0,11 мМ соответственно и совпадают с IC_{50} для этих АК при ингибировании сократительного ответа на ацетилхолин (3×10^{-4} М). Действие АК, за исключением дилтиазема, подавляется при высоких концентрациях ионов Ca^{2+} (до 2 мМ). Данные авторов свидетельствуют об адекватности результатов измерения сократительного ответа матки и активности фосфоорилазы.

Удалось также уточнить влияние эстрогена и прогестерона на действие двух блокаторов кальциевых каналов в матке крыс. Downing, Hollingsworth, Miller (1988) изучали влияние эстрадиола и прогестерона на активность и максимальный эффект блокаторов кальция-нифедипина и дилтиазема у крыс. После овариэктомии введение эстрадиола и эстрадиола в сочетании с прогестероном в 2 раза усиливало ингибирующее влияние нифедипина на сократимость матки, введение прогестерона на эффекты нифедипина не влияло. Ингибирующая активность дилтиазема была в 2 раза выше у беременных крыс и не изменялась при введении эстрадиола и прогестерона. *In vitro* нифедипин блокировал сокращения матки, вызванные KCl , независимо от введения эстрадиола и прогестерона.

Не меньше внимания уделяется изучению влияния АК на активность изолированной матки животных (крыс) и миометрия человека (Milovanovic, Boskobic, Srkalovic, Radulovic, 1988; Milovanovic, Radulovic, Stanimirovic, Prastran, Varagic 1988; Kawarabayashi, Kishikawa, Sugimori et al, 1985). Так, Milovanovic и соавт. (1988) изучили влияние дилтиазема на активность изолированной матки крыс. Возрастающие дозы дилтиазема (1,5—28 нмоль) эффективно угнетали сокращения гладкой мускулатуры изолированной матки эстрогенизированной крыс, вызванные различными типами активности: спонтанную фазную ритмическую активность, вызванные окситоцином тонические сокращения, вызванные электрическим током фазные сокращения, вызванные ацетилхолином, KCl и окситоцином фазные сокращения. Ингибиторный эффект дилтиазема зависел от типа активации. Введение кальция в среду инкубации матки предотвращало ингибирующее влияние дилтиазема, за исключением вызванных окситоцином сокращений. Авторы полагают, что поскольку АК обладает высокой селективностью к гладким мышцам матки, их можно использовать для предупреждения преждевременных родов и выкидышей. В другой работе Мило-

vanovic и соавт. (1988) было произведено сопоставление влияния нитрендипина и никардипина на активность изолированной матки крысы. Показано, что нитрендипин и никардипин зависят от концентрации угнетали сокращения изолированной матки крысы, вызываемые трансмуральной электростимуляцией (в отомолярных концентрациях), ацетилхолин (в пикомолярных концентрациях) и окситоцином (в микромолярных концентрациях). Нитрендипин и никардипин в отомолярных концентрациях подавляли также спонтанные сокращения матки. Релаксирующее действие этих АК на миометрий зависело от внеклеточной концентрации Ca^{2+} и температуры инкубации. Нитрендипин и никардипин лишь в микромолярных концентрациях угнетали сокращения изолированного пищевода, мочевого пузыря, нисходящей ободочной кишки и межреберных мышц крысы, вызываемые электростимуляцией (в случае скелетных мышц — прямая стимуляция в присутствии тубокуарина). Авторы приходят к выводу, что нитрендипин и никардипин обладают избирательностью в действии на миометрий, причем наиболее активно подавляют сократительные реакции, которые зависят практически исключительно от входа внеклеточного Ca^{2+} , что может быть использовано для профилактики преждевременных родов и спонтанных аборт. В экспериментах на полосках миометрия человека Kawagabayashi и соавт. (1985) изучили влияние кальция и АК-дилтиазема на миометрий и установили, что Ca^{2+} при введении в концентрациях от 2,5 мМ до 7 мМ приводили к снижению спайковой активности, а дилтиазем в концентрации 10^{-6} М полностью устранял сократительную активность миометрия. В ряде работ (Katsugou, Toshio, Koujigou, 1989) обсуждается двойная роль Ca^{2+} в сокращении гладких мышц матки крысы. Показано, что окситоцин при добавлении в бескальциевый инкубационный раствор вызвал стойкое сокращение изолированного рога матки крысы («бескальциевое сокращение»). На фоне «бескальциевого сокращения» добавление Ca^{2+} в инкубационный раствор в возрастающих концентрациях (до 10^{-6} М) приводило к зависимому от концентрации Ca^{2+} расслаблению рога матки («кальциевое расслабление»), а при дальнейшем повышении концентрации Ca^{2+} — к дополнительному сокращению («кальциевое сокращение»). Кальциевое сокращение и кальциевое расслабление усиливал Bay K 8644 и подавлял никардипин. Кальциевое расслабление и кальциевое сокращение ослаблялись после «нагрузки» рога матки хелатором внутриклеточного Ca^{2+} (квин 2) и сопровождалась возрастанием внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Таким образом, авторы приходят к следующим выводам: 1) кальциевое расслабление вызывается Ca^{2+} , воздействующим на внутриклеточные биохимические реакции; 2) внутриклеточная концентрация Ca^{2+} не возрастает при бескальциевом сокращении; 3) Ca^{2+} оказывает двойное влияние

на сократительные процессы в гладкомышечных клетках: стимулирующее влияние в высоких концентрациях и угнетающее в низких концентрациях. Martin и соавт. (1988) также полагают, что верапамил и папаверин угнетают сократимость миометрия очевидно путем снижения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме. Coguzzi, Poli Montonari, Retaacini (1989) в экспериментах на изолированных рогах матки небеременных и беременных лошадей установили, что спонтанные сокращения не изменялись тетродотоксином (1 мкМ), α -адреноблокатором: фентоламином (1 мкМ), блокаторами гистаминовых H_1 - H_2 -рецепторов и индометацином (10 мкМ) — ингибитор циклооксигеназы. Эффект атропина был непостоянным (0,01 — 0,1 мкМ).

Спонтанные сокращения резко ослаблялись при удалении из среды Ca^{2+} и Na. В₂-адреномиметики-сальбутамол, гексопреналин угнетали спонтанные сокращения (IC_{50} в стадии эструс — 7,7 и 43,3 нМ соответственно). Аналогично действовали блокаторы кальциевых каналов — верапамил, дилтиазем и особенно нифедипин. Авторы полагают, что нифедипин и бета₂-адреномиметики обладают наибольшими свойствами токолитических средств.

Fogman и соавт. (1979, 1982) изучили влияние нифедипина на миометрий беременной женщины в условиях *in vitro*. Полоски миометрия были получены при операции кесарева сечения. Полоски миометрия стимулировали окситоцином для вызывания сократительной активности миометрия и затем выдерживали в ванночке при нарастающих концентрациях нифедипина. В этих опытах показано зависимое от дозы снижение сократительной силы, что было измерено суммированной во времени силой сокращений. Низкая доза нифедипина (5 мг/л) увеличивала период сокращения, но высокие дозы (20 мг/л) не оказывали влияния на частоту. Нифедипин оказывал явное снижение сократительной активности полоски миометрия, что свидетельствует о его токолитическом эффекте. Такая модель принята для определения действия гормонов и лекарств, включая потенциальные токолитики, на гладкую мускулатуру матки.

Кусочек миометрия брали из нижнего сегмента матки, где содержится сравнительно большое количество соединительной ткани и меньше мышечной, чем в теле и дне. Хотя функция нижнего сегмента, по мнению авторов, в родах больше сводится к дилатации, чем к сокращению, все препараты из этой области содержали мышечные волокна, которые сокращались спонтанно и в ответ на окситоцин. Исследование проводили преимущественно на материале преждевременных и срочных родов. В этой связи следует отметить, что результаты наших исследований (С. А. Шелковников, Г. А. Савицкий, В. В. Абрамченко, 1986) и исследования В. И. Циркина (1987) позволяют рассматривать мышечную стенку матки женщин в функциональном отно-

шении как однородное образование. Следовательно, о свойствах миометрия можно судить на основании изучения полосок, иссеченных из любого участка матки, в том числе из нижнего сегмента, откуда чаще всего проводится забор материала для физиологических исследований.

Известно, что клиническое использование лекарства определяется балансом между эффективностью и токсичностью.

Нифедипин — препарат из класса лекарств, которые действуют за счет блокирования ионизированного тока (направленного внутрь) посредством антагонизма к чувствительным к напряжению кальциевым каналам в миометрии. Результаты проведенных исследований указывают на то, что нифедипин снижает эффективность родовой деятельности, в первую очередь, за счет уменьшения силы сокращения. Авторы высказали предположение, что в комбинации с другим лекарством, которое надежно уменьшает скорость сокращения, нифедипин может быть полезным токолитическим препаратом.

Эти результаты совпадают с данными Bolger, Weissman Skoinick (1985), которые показали, что полоски миометрия человека как при беременности, так и вне беременности отвечают на нифедипин снижением амплитуды сокращений дозозависимым образом. Таким образом, проведенные исследования отражают предположение о комплексном вкладе ионизированного кальция в медленный пейсмекерный потенциал и/или в мембранный потенциал покоя, который управляет инициацией сокращения (Godfraind, Miller, 1985).

Согласно исследованиям Krebs (1982) нифедипин подавлял сокращения матки, вызванные простагландином Φ_{2a} у беременных при искусственном прерывании беременности во II триместре за счет снижения интенсивности и небольшого увеличения частоты сокращений. Нифедипин подавлял сокращения послеродовой матки, вызванные окситоцином и простагландином Φ_{2a} ; это было обусловлено снижением амплитуды и частоты.

Lirette, Holbrook, Katz (1985) полагают, что в определении потенциальной ценности применения АК в акушерской практике, прежде всего необходимо выяснить, сравним ли их токолитический эффект с теми средствами, которые используются в настоящее время в широкой клинической практике. Golichowski и соавт. (1985a, 1986) в условиях *in vitro* и *in vivo* убедительно показали, что некоторые АК, в частности, нифедипин действительно являются сильнодействующими средствами для токолитического эффекта. Abel и соавт. (1980, 1985) полагают, что если рассматривать АК с точки зрения их способностей к токолизу, то необходимо каждой оценивать отдельно по их избирательности для сосудистой ткани миометрия. Нифедипин, например, показал большую избирательность к миометрию, чем к гладким мышцам сердечно-сосудистой системы при сравнении с другими АК в лабораторных экспериментах на животных.

Таким образом, изучение способности нифедипина и никардипина подавлять маточную активность у животных, показало их эффективность в профилактике преждевременных родов у крыс (Csapo, Puri, Tarro et al, 1982), у кроликов (Lirette, Holbrook Katz, 1985), у овец (Colichowski, Hathaway, Fineberg et al., 1985).

Использование АК в сочетании с бета-адреномиметиками требует дальнейшего изучения. В то время как верапамил давно используется для уменьшения побочных эффектов, вызванных бета-адреномиметиками, высказывается сомнение, что такая совместная терапия не эффективна при тех дозах верапамила, которые используются в обычной клинической практике. (Strigl, Pfeiffer, Erhardt et al, 1981).

Нифедипин действует непосредственно на миоциты, т. е. снижение уровня прогестерона плазмы крови как результат комплекса причин, приводящим к родам у крыс, было таким же и в контрольной группе и в группе, леченных нифедипином. При этом, первичное действие АК направлено на ингибирование потока Ca^{2+} через клеточную мембрану. В ряде исследований показано, что дигидропиридины и их метаболиты поступают в клетку в дополнение к блокаде Ca^{2+} — транспорта, и поэтому могут действовать непосредственно на сократительный аппарат. Например, полагают, что дигидропиридины снижают сократительную активность мембран свободных гладкомышечных препаратов и действие различных дериватов верапамила, как оказывается, связано с их способностью проникать через клеточные мембраны глиоцитов. Дигидропиридины также связывают кальмодулин и способствуют блокаде кальмодулиназависимой активности фосфодиэстеразы. Нифедипин не влияет на эндокринные процессы при угрожающих преждевременных родах. В опытах на животных показан релаксирующий эффект АК на спонтанную и простагландин-вызванную сократительную активность матки. Изучая актомиозин беременной и небеременной матки и плаценты показано, что нифедипин ингибирует актомиозиновую АТФазу (наиболее выражено при $D 10^{-5}$ моль/л). Место приложения нифедипина локализуется в киназной системе светлых цепей миозина, потому что фосфорилирование при наличии нифедипина угнетает актомиозин новой АТФазы, тогда как миозиновая АТФаза остается интактной. Maigaard, Forman, Andersson, Ulmsten (1983) провели сравнительную оценку эффекта никардипина и нифедипина на изолированных полосках миометрия человека. Авторы установили, что нифедипин на полосках беременных женщин угнетал спонтанную маточную активность дозозависимым образом (10^{-9} — 10^{-7}) и полностью устранял в концентрации $2,9 \times 10^{-7}$ М. Схожим образом, никардипин (10^{-9} — 10^{-7} М) снижал эти сокращения и устранял их в концентрации $1,9 \times 10^{-7}$ М. Однако, начало действия ни-

кардипина было более замедленным по сравнению с эффектом нифедипина. Маточные сокращения, вызванные окситоцином (5×10^{-3} МЕ/мл) и простагландин F_{2a} (10^{-5} М) также уменьшали или устраняли дозозависимым способом маточные сокращения. На полосках небеременных женщин эти препараты также дозозависимым способом устраняли маточные сокращения. В более ранних работах этих авторов было показано, что нифедипин *in vitro* и *in vivo* обладал релаксирующим действием на миоэтрий небеременной женщины, а также устранял гипертонические маточные сокращения при дисменорее (Ulmsten, Andersson, Forman, 1978; Andersson, Ulmsten, 1978). Таким образом, никардин и нифедипин являются достаточно эффективными токолитическими средствами при воздействии на миоэтрий небеременных и беременных женщин. При этом никардин является более сильным токолитиком при воздействии на миоэтрий беременных женщин. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения роли этих веществ в акушерской практике. В другой работе Maigaard, Forman, Brogaard-Hansen, Andersson (1986) было показано ингибирующее действие нитрендипина на миоэтрий человека и сосуды гладких мышц матки и плаценты. Применение нитрендипина (10^{-7} М) в поздние сроки беременности оказывает релаксирующее действие не только на миоэтрий, но и одновременно вызывает вазодилатацию миоэтрия и сосудистого ложа плодовой части плаценты. Ruzucky, Crankshaw, Triggle (1987) в экспериментах на беременных крысах с предварительным введением эстрогенов и сочетания эстрогенов и прогестерона не выявили существенных различий в ингибирующем действии АК-нифедипина, дилтиазема и Д-600 препарата как в продольном, так и в циркулярном слое препарата из миоэтрия. Таким образом, гормональный статус не влияет отчетливо на действие АК в экспериментах на изолированной матке крыс.

При сравнительной оценке некоторых АК на гладкую мускулатуру матки, сердечной мышцы и сосудов при доношенной беременности у крыс Granger, Hollingsworth, Weston (1985) показали, что эффективность АК определялась следующим образом: нифедипин > галлопамил > дилтиазем. В то же время циннаризин был наименее эффективным в плане релаксации матки и портальной вены, т. е. действие циннаризина значительно отличается от других препаратов группы антагонистов кальция. Как известно, из данных литературы галлопамил и никардин угнетают механическую активность в матке крыс (Fiekenstein, Grün, Trittart, Byon, 1971; Reiner, Marshall, 1975; Csapo, Puri, Tarro, Henzi, 1982), в то время как нифедипин угнетает развитие напряжения мышцы матки человека и уменьшает внутриматочное давление как небеременной, так и беременной матки человека (Forman, Andersson, Ulmsten, 1981). Таким образом,

АК могут получить более широкое применение при лечении дисменореи и преждевременных родов, хотя их сердечно-сосудистые эффекты являются лимитирующим фактором (Nayfer, Nogowitz, 1983). Показано, что нитрендипин оказывает выраженный эффект в присутствии эндогенного окситоцина и ангиотензина II (Odum, Pipkin, 1988). Ряд предварительных экспериментальных и клинических данных показывают, что дигидропиридины (типа нитрендипина) более эффективны, чем бета-адреномиметики при лечении преждевременных родов (Grosset, Mironneau, 1977; Sakamoto, Huszar, 1984; Golichowski, Hathaway, GFineberg, Peleg, 1985; Read, Wellby, 1986). Кроме того, АК оказывают меньше побочных эффектов на мать и плод, чем бета-адреномиметики, хотя Golichowski и соавт. (1985), а также Read, Wellby (1986) сообщили о тахикардии у плода при применении АК. Однако в большинстве экспериментальных и клинических исследований показано, что АК являются перспективными средствами для регуляции сократительной активности матки в акушерской практике (Varagic, Milovanovic, Srkalovic, 1984; Milovanovic, Ognjanovic, Varagic, Boskovic, 1988; Wilde, Marshali, 1988; Downing, Hollingsworth, 1988; Varol, Hadjiconstantinou, Zuspan, Neff, 1989; Lecher, Keene, Marth, Zech, 1989; Kawarabayashi, Kishikawa, Sugimori, 1989; Savineau, Mironneau, 1990).

В отечественной литературе имеются единичные сообщения о применении АК при лечении преждевременных родов, при гипертензивных состояниях при беременности, с целью регуляции сократительной деятельности матки (В. В. Абрамченко, 1985, 1987; Е. В. Омелянюк, 1989, 1990 и др.).

В исследованиях В. В. Абрамченко, В. Е. Полумискова (1985), Е. В. Омелянюк и соавт. (1989, 1990), проведенных в эксперименте и в клинике было изучено влияние АК на сократительную активность миометрия. Предварительно нами было проведено определение содержания стероидных гормонов и ионов Ca^{2+} в сыворотке крови беременных при доношенной беременности и при патологическом прелиминарном периоде. Содержание в сыворотке крови эстрадиола и прогестерона определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов. Уровень ионов Ca^{2+} в сыворотке крови устанавливали с помощью «Био-теста». Содержание эндогенных простагландинов группы Е в сыворотке крови определяли при нормальном течении родов и при слабости родовой деятельности. Показано, что содержание Ca^{2+} при нормальной беременности (38—40 нед) и нормальном прелиминарном периоде имело тенденцию к увеличению к началу родов, тогда как при патологическом прелиминарном периоде практически не менялось. В то же время нами (В. В. Абрамченко, В. В. Соколовский, Е. В. Костюшов, 1987) разработана концепция генеза гипокаль-

циемии при позднем токсикозе беременных. Наши данные подтверждаются исследованиями английского ученого Tashfield и соавт. (1987), который также полагает, что гипокальциурия служит для дифференцирования позднего токсикоза от других заболеваний беременных, сопровождающихся гипертензией.

Одним из факторов, который тормозит изучение причин нарушений сократительной деятельности матки, является недостаточность знаний по биохимии сокращения матки. В организме женщины нет другой сократительной ткани, которая бы столь быстро и существенно изменяла морфологические и функциональные свойства, как мышца матки во время беременности, в родах и послеродовом периоде.

Обширный экспериментальный материал последних лет приводит к мысли о том, что необходимо придавать все более важное значение конформационным перестройкам в механизме сокращения, что позволит на молекулярном уровне выявить структурные нарушения при патологии сократительной деятельности матки.

Отсутствие данных в литературе о функциональных свойствах аденилатциклазной системы миометрия человека, принимающей участие в реализации действия различных гормонов, побудило нас тщательным образом попытаться изучить динамику активности аденилатциклазной системы (АЦС) миометрия при разных функциональных состояниях, а именно: при доношенной беременности, в родах, при слабости родовой деятельности.

Исследования базальной активности аденилатциклазы (АЦ) миометрия при беременности, в родах и слабости родовой деятельности показали присутствие фермента во всех 3 группах. Базальная активность АЦ у беременных несколько выше, чем в родах и при слабости родовой деятельности. Таким образом, каталитический компонент АЦ функционирует нормально у беременных, однако при слабости родовой деятельности имеется тенденция к снижению активности АЦ. Вещества негормональной природы, как-то ионы фтора, и ГН-ГТФ и ГИТФ (гуаниновые нуклеотиды-гуанозин-трифосфат; гуанилин-имидо-трифосфат) отчетливо стимулируют активность АЦ, однако различий во влиянии агентов негормональной природы не обнаруживается. Четкие различия между беременными и роженицами со слабостью родовой деятельности, обнаружены во влиянии изопротеренола (синтетического аналога адреналина) на АЦС.

В наших экспериментальных исследованиях финоптин (верапамил) влиял на АЦС миометрия у беременных, однако при слабости родовой деятельности в миометрии наблюдается достоверная стимуляция активности фермента. Как известно, взаимосвязь между функциональной активностью и метаболизмом клетки осуществляется при помощи ионов кальция и внутриклеточных пептидов (М. Ф. Шуба, 1987, 1981, 1982; М. Ф. Шуба, В. А. Бурый, 1984).

Наши данные показали, что в патогенезе слабости родовой деятельности играет роль ослабление функции адренергического механизма миомерия, что выражается в снижении чувствительности аденилатциклазной системы к бета-агонистам. Дефект локализуется в двух звеньях катехоламиночувствительной аденилактициклазной системы: на уровне бета-адренорецептора и его взаимодействии с G-белком, а также связывания последнего с аденилатциклазой. Эти данные нашли подтверждение в недавней работе французских ученых об исчезновении в адренергического ответа аденилатциклазы в миомерии человека в конце беременности (Litime, Pointis, Breuiller, Cabrol, Ferre, 1989). Авторы показали, что изопротеренол, адреналин и нор-адреналин не влияли на активность аденилатциклазы миомерия, полученного на 39—40-й неделе беременности. В то же время перед родами на 32—35-й неделе беременности изопротеренол повышал активность АЦ во фракциях мембран из обоих слоев миомерия.

Во время родов базальная активность АЦ была выше, чем перед ними, и при обоих сроках беременности активность АЦ во внутреннем слое миомерия была выше, чем в наружном слое. Гуанил-5-имида-дифосфат (10^{-8} — 10^{-4} моль) на 39—40-й неделе беременности повышал активность АЦ, но в этот период реакция АЦ была ниже, чем в более ранние сроки беременности. Авторы считают, что потеря β -адренергической стимуляции АЦ миомерия в конце беременности обусловлена нарушением сопряжения между рецепторами и каталитической единицей. Изменение реакции на катехоламины может играть роль в индукции родов у человека.

Наши данные показывают, что АК-финоптин (верапамил) и окситоцин не влияют на аденилатциклазу миомерия у беременных, но стимулируют ее при слабости родовой деятельности. Это служит основанием для подтверждения существующего предположения о том, что основной физиологический эффект окситоцина как стимулятора сокращений матки заключается в блокировании энергозависимого выброса ионов кальция из миоцитов.

Терапия патологического прелиминарного периода АК коринфаром приводит к уменьшению частоты развития слабости родовой деятельности с 33% до 12% и к достоверному снижению частоты родоразрешающих операций с 9% до 5%.

Инфузия АК—финоптина при аномалиях родовой деятельности обеспечивает токолиз на 30—40 мин. При этом происходит нормализация амплитудно-временных параметров сократительной деятельности матки: снижение базального тонуса, внутриматочного давления, комплексов дискоординированных сокращений, укорочение систолы и удлинение диастолы схватки, снижение коэффициента асимметрии. Следствием нормализации сократительной деятельности матки является прогрессиро-

вание раскрытия маточного зева и улучшение в состоянии плода.

Таким образом, только с учетом всех достижений теоретической мысли о физиологии и фармакологии антагонистов кальция возможно продолжить наши исследования на современном уровне и в соответствии с требованиями акушерской науки и практики.

9.3. Антагонисты кальция в перинатальной охране плода

Антагонисты кальция начинают получать все большее распространение в акушерской практике при лечении преждевременных родов и гипертензивных состояниях при беременности (В. В. Абрамченко и др., 1985; 1987; Е. В. Омелянюк и др., 1989, 1990 и др.).

В исследованиях В. В. Абрамченко, В. Е. Полумискова (1985), Е. В. Омелянюк и соавт. (1989, 1990), проведенных в эксперименте и в клинике, было показано, что антагонист кальция финоптин не влияет на аденилатциклазу миометрия у беременных, но стимулирует ее при слабости родовой деятельности. Терапия патологического прелиминарного периода коринфаром в дозе 30 мг внутрь приводила к уменьшению частоты развития слабости родовой деятельности с 33% до 12% и достоверному снижению родоразрешающих операций с 9% до 5%. Инфузия финоптина при аномалиях родовой деятельности обеспечивает токолиз в течение 30—40 мин. При этом происходит нормализация амплитудно-временных параметров сократительной деятельности матки: снижение базального тонуса, внутриматочного давления, комплексов дискоординированных сокращений, укорочение систолы и удлинение диастолы схватки, снижение коэффициента асимметрии. Следствием нормализации сократительной деятельности матки является прогрессирование раскрытия маточного зева и снижение патологических децелераций плода. При анализе кардиотокограмм беременных при патологическом прелиминарном периоде, получавших антагонист кальция нифедипин в дозе 30 мг (по 10 мг каждые 15—20 мин) на протяжении 1 ч внутрь, выявили уменьшение частоты симптомов нарушения жизнедеятельности плода по сравнению с контрольной группой с $36 \pm 4,8\%$ до $16,4 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$). Базальная частота сердцебиения, частота шевелений плода за 30 мин, сердечные осцилляции, миокардиальный рефлекс не изменялись при применении коринфара. Оценка новорожденных по шкале Апгар в этой группе составила $8,5 \pm 0,08$ балла против $8,17 \pm \pm 0,09$ балла в контрольной группе.

В то же время в литературе имеются противоречивые данные о влиянии АК на системную и регионарную (маточно-плацентарную) гемодинамику. Как указывает Dawes (1968) «о регуляции маточного кровообращения мы знаем не намного больше того

утверждения, что кровоток повышается по мере повышения артериального давления». По данным экспериментов на животных, около 90% крови, поступающей в матку, попадет в межворсинковое пространство, и маточный кровоток в перерасчете на единицу массы едва превышает кровоток в мышечной ткани, находящейся в состоянии покоя. Доказано, что давление в межворсинковом пространстве значительно ниже, чем в маточной артерии, и выше, чем давление в околоплодных водах. Это различие величин давления способствует нормальному кровообращению из маточной артерии в маточную вену через миометрий и плаценту. Сокращения миометрия в значительной мере изменяют маточный и плацентарный кровоток. Описанные Braxton-Hicks (1871) и отмечающиеся на протяжении всей беременности сокращения Л. Лампэ (1979) рассматривает как один из наиболее важных механизмов регуляции маточного кровообращения. Было высказано также предположение, что основное сопротивление току крови через плаценту на материнской ее стороне имеет место в межворсинковом пространстве. Основное падение величины артериального давления происходит при прохождении крови через межворсинковое пространство и это требует наличия высокого давления в терминальной части спиральной артерии. У приматов маточно-плацентарное кровообращение сильнее реагирует на введение различных фармакологических средств, которые изменяют скорость кровотока и ведут к изменению степени оксигенации плода (Adamson, Myers, 1975).

Одной из уникальных особенностей межворсинкового пространства как резервуара крови является возможность непосредственно обратного тока крови из ворсинок плаценты и маточных спиральных артерий. Объем межворсинкового пространства составляет приблизительно 150 мл, а объемная скорость тока крови через него равна приблизительно 600 мл/мин. Соответственно при нормальной протекании беременности маточные спиральные артерии, снабжающие кровью плаценту, претерпевают обширные структурные изменения, позволяющие обеспечить возрастающий приток крови к плодно-плацентарному комплексу. Когда происходит ишемический инфаркт плаценты, проницаемость плаценты снижается (Х. Сома, 1987).

Поддержание постоянной концентрации кальция во внеклеточной жидкости является сложным процессом, причем в неонатальном периоде происходит быстрая смена лежащих в его основе механизмов: от полной зависимости от плацентарного транспорта кальция до активной его ассимиляции из пищи (Л. С. Хилмэн, Дж. Дж. Хаддад, 1985). Перенос кальция через плаценту от матери к плоду обеспечивает общее содержание кальция в организме доношенного ребенка, равное 20—30 г. У многих видов, в том числе и у человека, концентрация кальция (общего и ионизированного), а также магния и неоргани-

ческого фосфора в крови плода выше, чем в крови матери (Garel, Barlet, 1978). Однако недостаточное питание матери может привести к снижению плотности костной ткани плода: добавки кальция в пищу таких женщин во время беременности повышают плотность костей ребенка (Krischnamaschari et al, 1975; Ramap, et al, 1975), а также способствует профилактике позднего токсикоза беременных при даче до 1,5 кальция в сутки беременным, начиная с 32 нед беременности (Villar et al, 1987). В. В. Абрамченко и соавт. (1988, 1989) были проведены лабораторные исследования по определению стероидных гормонов и ионов Ca^{2+} радиоиммунологическим методом у 60 беременных при нормальной беременности и при патологическом предиминарном периоде, которое не выявило существенных изменений в его концентрации, при сроке беременности 38—40 нед, беременности. В. В. Абрамченко и соавт. (1988) была разработана новая концепция о том, что при позднем токсикозе имеет место гипокальциемия и одним из наиболее вероятных механизмов гипокальциемии является увеличение щавелевой кислоты в результате сдвига окислительно-восстановительного гомеостаза на фоне резкого снижения активности тирловых ферментов и угнетения естественного механизма оксидирования. Наиболее обстоятельный обзор по метаболизму кальция при беременности и в перинатальном периоде принадлежит Suresh (1985). Ф. З. Меерсон (1990) выдвинул предположение о том, что адаптация может повышать активность кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума, а, возможно, и его устойчивость к естественным повреждающим факторам-протеазам, фосфолипазам, свободно-радикальному окислению, что имеет важное значение при адаптации к беременности.

В ряде экспериментальных исследований было показано в условиях *in vitro* и *in vivo*, что антагонисты кальция (нифедипин, нитрендипин, никардипин) оказывают выраженный тропический эффект (Andersson, Uimsten, 1978; Andersson et al, 1979; Uimsten et al, 1980; Golichowski, 1985; Lirette et al 1985, 1987; Sakamoto, Huszar, 1980, 1986 и др.). В частности, Svend и соавт. (1986) в эксперименте показали ингибирующее влияние нитрендипина (10^{-7} М) на гладкую мускулатуру миометрия и сосудов беременной матки и плаценты человека. Препарат блокировал спонтанную сократительную активность и угнетал сокращения изолированных полосок миометрия, вызванное кальцием, окситоцином и простагландином Φ_{2a} . При этом угнетение сокращений миометрия было более эффективным, чем сокращений изолированных артерий миометрия и плаценты. В то же время предварительная инкубация в безкальциевой среде предотвращала сократительный ответ полосок миометрия на кальций, окситоцин, простагландин Φ_{2a} , но лишь ослабляла сокращение сосудов миометрия и плаценты, вызванное норадренадином, и

простагландином Φ_{2a} . Эти данные предполагают, что сократительная активность миометрия, по сравнению с сосудами, в большей степени определяется концентрацией внеклеточного Ca^{2+} . Авторы полагают, что в поздние сроки беременности антагонисты кальция могут вызывать расслабление миометрия, а также расширение сосудов матки и плаценты. Suresh и соавт. (1985 при изучении воздействия верапамила на артерии матки человека при беременности показали, что изолированные кольцевые сегменты артерий матки беременных и небеременных женщин (выделение препаратов осуществляли из матки после гистерэктомии) давали сходную максимальную сократительную реакцию на норадреналин (0,3—30 мкМ) и обладали сходной чувствительностью к адреналину. В то же время верапамил (0,3 и 3 мкМ) уменьшал сократительную реакцию изолированных сегментов артерий матки беременных и небеременных женщин на норадреналин. При этом эффект верапамила у беременных был более существенным, чем у небеременных. Верапамил вызывал сдвиг вправо кривых концентрация—эффект норадреналина на сегменты артерий как у беременных, так и небеременных, но более выраженный при использовании сегментов артерий беременных. Так, в концентрации 0,3 мкМ верапамил уменьшал сократительную реакцию сегментов артерий матки беременных и небеременных женщин на норадреналин; в концентрации 10 мкМ соответственно на 48,7 и 10,1%, а в концентрации 3 мкМ верапамил снижал эти реакции соответственно на 72,8 и 37,7%. Выявленные различия в действии верапамила на сегменты артерий матки беременных и небеременных женщин авторы объясняют угнетением различных пулов Ca^{2+} в опосредовании спазмогенного эффекта норадреналина на сегменты артерий матки беременных и небеременных (в первом случае—преимущественно внеклеточный Ca^{2+} , входящий через потенциал-зависимые кальциевые каналы, во втором—преимущественно внутриклеточный Ca^{2+}).

В экспериментах на беременных козах Veille и соавт. (1986) изучали влияние антагониста кальция—нифедипина на кровоток в матке. Как известно, нифедипин может вызвать значительное снижение артериального давления и системной сосудистой резистентности, что теоретически может привести к изменению кровотока в матке и, следовательно, оказать нежелательный эффект на состояние плода. Авторы использовали болюсную дозу нифедипина (2,5—45 мкг/кг). При этом значительных изменений кровотока в матке не отмечено. В 1-ю минуту после введения препарата наблюдалось транзиторное снижение артериального давления, но оно нормализовалось в последующие 5 мин. Частота сердечных сокращений у экспериментальных животных увеличивалась непосредственно после введения нифедипина и возвращалась к исходному уровню через 30 мин.

Однако, в других работах (Golichowski et al, 1985; Lirette et al., 1985, 1987 показано, что нифедипин и никардипин могут вызвать значительные изменения частоты пульса и артериального давления у овец и кроликов, но не было изучено состояние маточно-плацентарного кровообращения. Поэтому, в частности, Lirette и соавт. (1987) в своей второй работе подтвердили предшествующие выводы об изменении артериального давления и частоты сердечных сокращений и, кроме того, установлено значительное уменьшение кровотока через плаценту на ее материнской стороне. При наличии значительного увеличения работы сердца во время введения никардипина снижение маточно-плацентарного кровотока может быть вызвано местным сужением сосудов в матке и/или значительным расширением просвета периферических кровеносных сосудов и оттоком крови в другие части организма, так как по данным Такепака и соавт. (1976) никардипин в 100 раз более сильное средство для расширения сосудов, чем изоксуприн, папаверин или другие антагонисты кальция. Кроме того, существуют обширные сведения о том, что ряд сосудистых лож подвергаются воздействию антагонистов кальция, включая легочные, коронарные, печеночные, почечные, мозговые, брыжеечные, кожные (Braunwald, 1982). А. Флекенштейн, Г. Флекенштейн-Грюн (1988) нифедипин и его производные (нилудипин и нимодипин) преимущественно угнетают сократимость сосудистой стенки, а их влияние на работу водителя сердечного ритма выражено умеренно по крайней мере у собак и у людей. Благодаря этим особенностям нифедипин и его производные являются сильными вазодилататорами. И, наоборот, действие верапамила особенно эффективно благодаря напрямую кардиопротективному влиянию. Он применяется при кардиомиопатиях и в качестве антиаритмического препарата. Дилтиазем также преимущественно влияет на сократительную активность мышечной стенки сосудов, хотя по фармакологическому действию он ближе к верапамилу, чем нифедипину.

Интересно, что сосудорасширяющее действие антагонистов кальция наиболее значительно проявляется в коронарных сосудах и в периферических артериолах большого круга кровообращения. По сравнению с папаверином нифедипин действует приблизительно в 3000 раз сильнее, за ним следует Д-600 (Галлопамил), верапамил и дилтиазем. Профилактический прием таких антагонистов кальция, как верапамил или дилтиазем, может способствовать сохранению целостности структуры миокарда и сосудов. Ca^{2+} — антагонисты снижают также Ca^{+} — зависимый тонус гладких мышц стенки сосудов и устраняют их спастическое сокращение. Кроме того, они также снижают сопротивление в большом круге кровообращения благодаря дилатации артериол, облегчая, таким образом, работу сердца. Более того, имеются экспериментальные данные, указывающие,

что некоторые антагонисты кальция способны защитить стенки артерий от перегрузки ионами Ca^{2+} , устраняя, таким образом, один из наиболее важных факторов атеросклеротического разрушения стенки сосудов. Поэтому необходимо каждый антагонист кальция оценивать отдельно по избирательности его влияния также и на маточно-плацентарное кровообращение, а также и воздействия на артерии матки. Среди антагонистов кальция, нифедипин показал большую избирательность к релаксации миомерия и был подвергнут клинической апробации Umpfen и соавт. (1980) при лечении 10 беременных с преждевременными родами. При применении нифедипина авторы отметили возникновение умеренного покраснения лица матери и преходящей тахикардии, но при этом не наблюдалось изменений со стороны артериального давления у матери или изменений базальной части сердцебиения плода.

Поэтому чрезвычайно важно знать воздействие снижения артериального давления и расширения просвета сосудов на сосудистую систему матки. Если эти препараты воздействуют на сосуды плаценты, то должен учитываться потенциальный вред от расширения просвета кровеносных сосудов для сосудистой системы плода. Это особенно необходимо учитывать при гипоксии плода, когда необходимое распределение кровотока в жизненно важные органы сопровождается сокращением периферических сосудов.

В современных клинических исследованиях, проведенных Ferguson и соавт. (1989) были изучены сердечно-сосудистые реакции (артериальное давление, частота сердечных сокращений у матери и плода), а также метаболические изменения при приеме нифедипина по сравнению с токолизом бета-адреномиметиком ритодрином. Авторы убедительно показали, что сублингвальный и оральный прием нифедипина приводит к минимальным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы. В то же время ритодрин, при дозах, достаточных для вызывания токолиза, вызывал более выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Нифедипин также не оказывал влияния на электролиты в сыворотке крови беременной женщины и не вызывал гипергликемию. Таким образом, применение нифедипина до 40 мг на протяжении 1 ч не вызывает существенных изменений гемодинамики у беременной женщины. При этом существенно отметить, что при сублингвальном применении нифедипина частота сердечных сокращений повышалась через 10 мин, при приеме внутрь — через 20 мин, что согласуется с результатами и других авторов (Murad et al, 1985; McAllister, 1986), о более быстрой абсорбции и распределении нифедипина в организме после сублингвального применения.

В экспериментах на беременных овцах Murad и соавт. (1985) при введении верапамила в дозе 0,2 мг/кг массы животного

зали также, что нитрендипин вызывает не только релаксацию миометрия, но и сосудов матки и плаценты. Существенно отметить, что при гипертензивных состояниях при беременности верапамил оказывает благотворное стимулирующее воздействие на плацентарную активность катехол-О-метилтрансферазы, таким образом, помогая инактивировать повышенное содержание катехоламинов в матке и в плаценте у беременных с артериальной гипертензией (O'Shaughnessy, Zuspan, 1982). Кроме того, Вагпеа и соавт. (1986) показали, что у человека активность этого фермента на материнской поверхности плаценты в 20 раз выше, чем на плодовой ее поверхности, что указывает на ее роль в инактивации катехоламинов, циркулирующих в крови матери. Основываясь на этих наблюдениях, авторы полагают, что выбор препаратов, снижающих артериальное давление при беременности, должно быть направлено предпочтительно в направлении средств, которые обладают способностью стимулировать активность катехол-О-метилтрансферазы в плаценте.

Sakamoto, Huszar (1980, 1986) изучили также воздействие этого антагониста кальция (нитрендипина) на активность актомиозина в небеременной и беременной матке и в плаценте женщин при доношенной беременности. Авторы не выявили отрицательного воздействия нитрендипина на маточно-плацентарное кровообращение, когда это вещество используется в целях профилактики преждевременных родов. Показано также, что нитрендипин оказывает релаксирующее воздействие на матку человека, сосуды плаценты через блокаду эффектов ПГЕ₂ (Csapo et al, 1982; Broughton et al, 1985). Кроме того, авторы считают, что нитрендипин наиболее показан при лечении гипертензивных состояний при беременности, при которых имеет место вазоконстрикция как в материнском русле, так и в плацентарном кровообращении. При этом, при введении нитрендипина матери, все плоды были живы и развивались нормально (Veille et al, 1986).

Таким образом, в большинстве экспериментальных и клинических данных было показано, что при нормальном состоянии плода антагонисты кальция не оказывают отрицательного влияния на организм матери, плода и новорожденного ребенка. В условиях острой или хронической гипоксии плода, при фето-плацентарной недостаточности, гипотрофии плода необходимы дальнейшие исследования по изучению различных антагонистов кальция на гемодинамику матери, плода и новорожденного.

Глава X

ПОДГОТОВКА БЕРЕМЕННЫХ К РОДАМ ПРИ ОТСУТСТВИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ И ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРЕЛИМИНАРНОМ ПЕРИОДЕ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ

В настоящее время большое внимание уделяется диагностике готовности организма женщины к родам. В ряде работ показано клиническое значение определения готовности организма женщины к родам (И. И. Яковлев, 1969; Г. Г. Хечинашвили, 1974; А. А. Тохиян, 1979; Ю. Л. Волков, 1989).

Как известно, при спонтанном начале родовой деятельности и отсутствии биологической готовности организма к родам отмечается увеличение частоты оперативного родоразрешения, аномалий родовых сил, увеличение частоты гипоксии плода и новорожденного, родового травматизма у матери, плода и новорожденного, патологических кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах. Эти данные подтверждают актуальность и важность своевременной подготовки женщины к родам (Л. С. Персианинов, 1975; С. М. Беккер, 1975; Е. И. Новиков, 1982; Ш. И. Нацвлишвили, 1991).

Кроме того, одним из важнейших условий, во многом предопределяющим эффективность примененного родовозбуждения по тем или иным показаниям, является наличие у женщин оптимально выраженных признаков готовности к родам. Поэтому прежде чем назначать беременной родовозбуждающую терапию, необходимо правильно оценить ее готовность к родам (Е. А. Чернуха, Т. А. Старостина, И. С. Сидорова, М. А. Ботвин, 1990 и др.).

В последние годы наиболее широкое распространение получил способ комплексной подготовки к родам, включающий в себя внутримышечное введение в течение 6—8 дней эстрогенов, спазмолитиков, ферментов. Однако данный метод подготовки беременных к родам приводит к оптимальной биологической готовности лишь в половине случаев (Г. Г. Хечинашвили и др., 1982).

В настоящее время разработаны новые методы немедикаментозного и медикаментозного воздействия с целью ускоренного формирования готовности женщины к родам (ректальное введение свечей с эстрадиолом, ультразвуковое воздействие на шейку матки, иглорефлексотерапия, ламинарии, инфузионная терапия сибгетином, введение простагландиновых гелей интравагинально, интрацервикально, применение бета-адреномиметиков и др.).

Таким образом, эффективная подготовка к родам играет большую роль в снижении перинатальной, материнской заболеваемости и смертности. Такой путь вполне отражает с современ-

ных позиций профилактического направления отечественной медицины.

Нами разработан новый метод подготовки беременных к родам антагонистами кальция — нифедипином, верапамилом и форидагоном при отсутствии биологической готовности к родам. Для достижения поставленной цели было обследовано 200 беременных в третьем триместре беременности (38—41 неделя беременности). При этом 100 беременных составили контрольную группу, которые по тем или иным причинам из-за отсутствия фактора времени поступали в акушерский стационар непосредственно перед родами при отсутствии биологической готовности к родам. 180 беременных составили основную группу с применением нифедипина.

В основной группе первородящих было первородящих 129/71,7%,/ повторнородящих — 51/28,3%/ женщин. Старше 30 лет было 46 беременных /25,5%./

Методика подготовки беременных к родам в третьем триместре беременности нифедипином. Нифедипин применяли в дозе 30 мг внутрь и далее по 10 мг каждые 4 часа, в течение 3 суток. До и после применения нифедипина тщательно оценивалось состояние мягких родовых путей, состояния плода и сократительной активности миометрия кардиотокографией и по клиническим данным. Необходимым условием применения нифедипина служили: доношенный срок беременности, незрелая или созревающая шейка матки.

Показанием служили к применению те беременные, у которых другие методы были противопоказаны, особенно для бета-адреномиметиков. Наиболее целесообразно данный метод применять при гипертензивных формах позднего токсикоза беременных, при наличии сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, особенно сердечно-сосудистых: гипертоническая болезнь и ее сочетание с поздним токсикозом беременных, эндокринные заболевания (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, пороки сердца, вегетососудистая дистония по гипертоническому типу и др).

Методы оценки состояния плода были следующими: амниоскопия, кардиотокография (биомонитор плода БМТ 9141), ультразвуковое исследование локализации плаценты и биофизического профиля плода, а также для определения возбудимости миометрия — окситоциновый тест по Смигу в модификации Баумгартена.

При детальном клиническом анализе особенностей акушерского и гинекологического анамнеза установлено, что наиболее ведущими причинами, приводящими к отсутствию созревания шейки матки могли быть нарушения менструальной функции, которые отмечены у каждой третьей женщины (30,1%), воспалительные заболевания женских половых органов также у каждой

третьей женщины (31,3%) и осложнения настоящей беременности, которые отмечены у 68,8% беременных. Обращает на себя внимание значительная частота первородящих старше 30 лет (17,3%).

Таким образом, можно полагать, что факторами риска, которые могут привести к нарушению созревания шейки матки, являются нарушения менструальной функции, воспалительные заболевания, невынашивание беременности и осложненное течение настоящей беременности.

При изучении особенностей формирования оптимальной биологической готовности к родам под влиянием нифедипина было выявлено, что у первородящих у 91% шейка матки стала зрелой и у 94% повторнородящих. Лишь у 9% первородящих и 6% повторнородящих шейка была созревающей. Ни в одном из наблюдений не выявлено незрелой шейки матки.

Наши данные согласуются с наблюдениями А. А. Тохиян (1979), которая выявила среди женщин с неподготовленной шейкой матки и низким содержанием эстрогенов в плазме крови, по сравнению с женщинами со зрелой шейкой матки, наблюдалось более позднее становление менструальной функции (42,7%), больший процент первородящих старшего возраста (20,9%), а также различные осложнения беременности (60%). Эти данные подтверждаются современными наблюдениями Ю. Л. Волкова (1989), который полагает, что локальный способ введения эстрогенных гормонов для ускоренной подготовки родовых путей к родам и родовозбуждению обеспечивает длительное направленное действие эстрогенов на ткани матки.

С учетом современных данных С. В. Тимошенко (1991) о том, что процесс физиологических родов подчиняется циркадному ритму (околосуточному), который определяет начало родовой деятельности, продолжительность периода родов и время деторождения. При этом, по мнению автора, циркадные ритмы начала родов при их физиологическом течении характеризуются выраженным подъемом в ночное время с акрофазой в 2—3 ч, спадом в ночное время и сравнительной зависимостью от возраста и паритета. Поэтому С. В. Тимошенко рекомендует при необходимости медикаментозной индукции в роды ее следует проводить с учетом биоритмограммы пациентки, зависящей от возраста и паритета. При отсутствии сведений о биоритмограммах медикаментозную индукцию в роды целесообразно проводить в позднее вечернее и ночное время (22—3 часа), что совпадает с акрофазой начала родов у женщин.

В связи с возможным влиянием нифедипина на гормональный статус (гомеостаз) организма, нами изучена суточная ритмика родов по сравнению с контрольной группой. При этом важно подчеркнуть, что у 86% женщин, подготовленных нифедипином, роды начинались с 24 ч. 00 мин. до 18 ч. и не нарушали

суточную ритмику родов и лишь у 14% рожениц роды начинались с 18 до 24 ч. В контрольной группе, напротив, с 18 до 24 ч. роды начинались у 54,8% первородящих и 84,6% повторнородящих (различие статистически достоверно, $p < 0,01$), что, вероятно, также могло быть одним из факторов, приводящих к увеличению общей продолжительности родов в контрольной группе рожениц.

С учетом этих данных большой интерес представляют общия продолжительность родов, по периодам и частота применения родостимулирующих средств в основной и контрольной группе. Благодаря достижению оптимальной биологической готовности к родам под влиянием нифедипина у первородящих общая продолжительность родов составила $9,47 \pm 0,4$ ч. против $12,3 \pm 0,5$ ч. в контрольной группе ($p < 0,01$).

У повторнородящих также отмечено укорочение общей продолжительности родов до $8,4 \pm 0,46$ ч. против $11,95 \pm 0,97$ ч. в контрольной группе ($p < 0,01$).

Идентичная закономерность отмечена в отношении укорочения продолжительности II периода родов как у первородящих, так и повторнородящих. Продолжительность III периода родов в основной и контрольной группе не различалась ($p > 0,05$). Таким образом, отмечено укорочение общей продолжительности родов как у первородящих, так и повторнородящих. Существенно отметить, что у 168 (93,4%) беременных, подготовленных нифедипином, выявлено спонтанное возникновение родовой деятельности.

Таким образом, при подготовке беременных к родам нифедипином выявлено: 1) оптимальная биологическая готовность к родам у 91% первородящих и у 94% повторнородящих; 2) подавляющее большинство родов в основной группе наступает в более благоприятное время суток по сравнению с контрольной группой; 3) у 93,4% беременных наступает спонтанное возникновение родовой деятельности.

Улучшение показателей, в частности укорочение продолжительности родов может быть обусловлено улучшением маточно-плацентарного кровообращения под влиянием нифедипина, а также центральной и периферической гемодинамики у матери. Это предположение основывается на том обстоятельстве, что интенсивность и координированность мышечного сокращения зависит от степени кровообращения и кровоснабжения органов. Как известно матка, самый большой мышечный орган, на исходе беременности не является исключением и относится к органам, при адекватной стимуляции которых в первую очередь изменяется кровоснабжение, а потом моторная функция (В. Н. Серов, В. И. Орлов, З. А. Ковалева, 1983). По данным Г. А. Савицкого, М. Г. Моряк (1983) гемодинамика матки активно участвует в формировании силовых процессов, обуславливающих рас-

крытие шейки матки за счет активной роли механизма депонирования крови в сосудистые резервуары миометрия. М. Г. Газаян (1989) также получены результаты, позволяющие считать, что аномалии моторной функции матки развиваются на фоне измененной маточной гемодинамики. Вероятно, этими обстоятельствами можно объяснить наши данные о том, что в основной группе как у первородящих, так и повторнородящих соответственно в 1,5 и в 6 раз отмечено снижение количества родов, превышающих 12 ч. При этом не отмечено увеличения количества быстрых родов. В тесной связи с этими данными находится и частота несвоевременного отхождения околоплодных вод в основной группе по сравнению с контролем, вероятно, за счет релаксирующего действия нифедипина на миометрий матки. У первородящих отмечено уменьшение частоты родовозбуждения по тем или иным показаниям в 3 раза. У повторнородящих такой закономерности не выявлено.

Чрезвычайно важным фактором подготовки беременных к родам нифедипином является уменьшение соответственно в 3 и 4 раза частоты применения релаксантов родовозбуждения у первородящих и повторнородящих ($p < 0,01$). При этом отмечено уменьшение частоты слабости родовой деятельности в 3 раза как у первородящих, так и повторнородящих (с 45,2% до 12%).

Отмечено увеличение количества родов через естественные родовые пути в основной группе (90%) против 81% в контроле ($p < 0,05$).

При анализе характера и частоты оперативного родоразрешения отмечено лишь статистически достоверное уменьшение количества операций кесарева сечения в 2 раза в основной группе. Родоразрешение операцией акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода не отмечалось в обеих группах. У повторнородящих эти операции не применялись. Отмечено в 4 раза уменьшение частоты ручных вхождений в полость матки по сравнению с контрольной группой.

Анализ состояния детей при рождении показал, что по массе дети не отличались в контрольной и основной группе. Подавляющее большинство новорожденных при рождении имели высокие оценки по шкале Апгар — у 92%, как в основной, так и в контрольной группе, в равной степени это касается количества детей, рожденных в асфиксии.

Отмечено снижение травматизма мягких родовых путей, особенно разрывов шейки матки I—II степени в 6 раз по сравнению с контролем. Отмечено также снижение патологической кровопотери в последовом и раннем последовом периодах, которая в 2 раза была меньше, чем в контроле. У повторнородящих такой закономерности не выявлено.

Таким образом, подготовка беременных к родам нифедипином при отсутствии биологической готовности к родам в приме-

выявлялись нами дозировках и способе введения приводило к выраженной биологической готовности к родам, снижению продолжительности родов, уменьшению частоты несвоевременного отхождения околоплодных вод, снижению частоты абдоминального родоразрешения, уменьшению частоты родового травматизма, патологической кровопотери в последовом и раннем послеродовом периодах у первородящих. Метод введения нифедипина прост, доступен и не дает выраженных побочных осложнений по сравнению с применением других методов (бета-адреномиметики, вагинальные гели с простагландином и др.).

По данным кардиотокографии отмечено удужение в состоянии плода, в частности базальная частота сердцебиения оставалась без изменений, но выявлено увеличение осцилляций и миокардиального рефлекса у беременных группы высокого риска, особенно при гипертензивных формах позднего токсикоза и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях (гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая дистония по пилергоническому типу и др.). Гипоксия плода отмечена у 16% в основной группе по сравнению с 44% в контрольной группе ($p < 0,01$).

После применения нифедипина отмечено увеличение частоты положительного окситоцинового теста в 2 раза по сравнению с контролем, т. е. происходит повышение возбудимости миометрия перед родами.

При изучении гормонального гомеостаза сотрудником акушерской клиники ИАГ РМН было показано, что под влиянием партусистена происходит статистически достоверное увеличение уровня кортизола, паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови. Не исключено, что нифедипин, за счет релаксирующего действия на миометрий и улучшения маточно-плацентарного кровообращения приводит к изменению уровня кальция в миоцитах, в частности, происходит переход ионов Ca^{2+} из межклеточной среды внутрь клетки, за счет чего содержание его в сыворотке крови снижается.

Таким образом, проведенные клинико-физиологические исследования позволили установить высокую эффективность подготовки беременных при отсутствии биологической готовности к родам нифедипина в применявшихся нами дозировках, при отсутствии отрицательного влияния на организм матери, состояние плода и новорожденного ребенка.

10.1 Подготовка беременных к родам при патологическом прелиминарном периоде нифедипином

В литературе имеются единичные сообщения о применении нифедипина с целью профилактики аномалий родовой деятельности при длительном патологическом прелиминарном периоде (Е. В. Омедьянчук, 1989; В. В. Абрамченко и др., 1990).

Как известно, при патологическом предиминарном периоде в дальнейшем в процессе родового акта нередко развивается слабость родовой деятельности и возникают другие осложнения (Г. Г. Хемшанвидз и др., 1977).

По нашим данным, предиминарный период наблюдается у 33% беременных женщин при сроке беременности 38—40 недель. Некоторые авторы (Е. Т. Михайленко, Г. М. Бублик-Дорняк, 1975) совершенно справедливо разграничивают период предвестников и предиминарный период. Представляется в практическом отношении важным, во-первых, отличать нормальный предиминарный период от патологического, и, во-вторых, правильно выбрать необходимую тактику ведения беременности с предиминарными схватками.

Нормальный предиминарный период характеризуется редкими, слабыми схваткообразными болями внизу живота и в пояснице, возникающими на фоне нормального тонуса матки, при наличии биологической готовности организма беременной к родам (зрелая шейка матки и др.). Длительность его может достигать 6—8 ч. У каждой девятой беременной эти схватки ослабевают и прекращаются, затем вновь возникают через сутки. У большинства беременных (90%) предиминарные схватки усиливаются и переходят в родовые. При этом отмечается высокая возбудимость миометрия, т. е. готовность организма женщины к родам. Так, положительный окситоциновый тест проявляется уже на 1—2-й минуте.

Патологический предиминарный период характеризуется болезненными, перемежающимися по силе и ощущениям схватками, возникающими на фоне повышенного тонуса матки. Существенно отметить, что у 14% беременных схватки носят регулярный характер, по частоте и силе подобны истинным родовым, но не сопровождаются структурными изменениями шейки матки. Схватки утомляют беременную, приводят к нарушению суточного ритма сна и бодрствования. Длительность патологического предиминарного периода нередко составляет более 10 ч. У каждой пятой беременной при патологическом предиминарном периоде выявлялась незрелая шейка матки и положительный окситоциновый тест проявлялся лишь на 3—4-й минуте.

Изучение особенностей анамнеза, а также психосоматического состояния у беременных в последнем триместре беременности с помощью специальных психологических методов позволило выявить, что при патологическом предиминарном периоде у беременных возрастает индекс тревожности, отрицательных де-реживаний почти в два раза.

У беременных с патологическим течением предиминарного периода следует также обращать внимание на особенности формирования биологической готовности к родам. При комплексной оценке биологической готовности к родам должны учитываться

следующие показатели: данные клиники, результаты наружной многоканальной гистерографии, характеризующие особенности сократительной активности матки, показатели окситоцинового теста, данные об эстрогенной активности и биологической готовности, полученные при использовании простого и информативного метода люминесцентной кольпоцитологии, оценка состояния зрелости шейки матки. Важно обращать внимание на суточную частоту срока наступления родовой деятельности. На основании анализа 19 новейших сообщений установлено, что нормальные роды наиболее часто наступают в срок между 24 и 2 ч, по-видимому, вследствие не выявленного еще суточного механизма, активирующего роды. Предполагается, что в этом механизме участвуют различные факторы, возможно эстрогены, освобожденные плодом, окситоцин, вазопрессин и (или) взаимодействие указанных факторов и гормонов. В работе Cooperstock и соавт. (1987) показано, что при отсутствии хориоамнионита как при преждевременных, так и при срочных родах с внутриутробной задержкой развития плода начало родов отмечали в те же часы, что и при срочных родах без внутриутробной задержки развития плода, при этом «пик» родов наблюдали в 1 ч. 45 мин. При срочных родах и хориоамнионите отмечено различное суточное распределение начала родовой деятельности с «пиком» в 19 ч. 45 мин. Подобная тенденция зарегистрирована при преждевременных родах с хориоамнионитом. На основании полученных данных сделано предположение о наличии нормального ночного механизма, активирующего роды, как при срочных родах с ВЗРП, так и при «неосложненных» преждевременных родах. Хориоамнионит, по-видимому, сопровождается не выявленным еще альтернативным механизмом, активирующим роды, с максимальным его проявлением в вечернее время.

Таким образом, при разработке рациональной тактики ведения женщин при патологическом прелиминарном периоде необходимо исходить из ряда соображений. Во-первых, следует учесть, что в патогенезе патологического прелиминарного периода большее значение приобретают различные психогенные факторы. Во-вторых, совершенно очевидно, что беременная женщина, испытывающая при патологическом прелиминарном периоде необычно болезненные сокращения матки, а также постоянные боли внизу живота и в области крестца, нуждается в предоставлении полноценного отдыха и в прекращении изнуряющих болевых ощущений. В-третьих, у подавляющего большинства беременных имеется отсутствие биологической готовности к родам.

Нифедипин (коринфар) при лечении патологического прелиминарного периода. Нами (Е. В. Омелянюк, 1989; Е. В. Омелянюк и др., 1990) с учетом признания важности той роли, которую играют ионы кальция при сокращениях миометрия позво-

лило применить АК как токолитические препараты для коррекции патологического прелиминарного периода.

Нифедипин применялся нами по следующей методике: 3 таблетки нифедипина по 10 мг каждая назначалась поочередно внутрь с интервалом в 15 минут (общая доза 30 мг).

Краткая клиническая характеристика обсервированных беременных. С целью изучения влияния АК нифедипина (коринфара) на течение патологического прелиминарного периода (ППП) и состояние внутриутробного плода было обследовано 160 беременных при длительности ППП более 12 ч. Контрольную группу составили 100 беременных с ППП без какого-либо медикаментозного лечения, которое по тем или иным причинам поступали непосредственно перед родами в акушерский стационар и не смогли получить коррекции ППП. Все беременные прослежены в родах. Первородящих было 122, повторнородящих — 38.

По возрасту они распределились следующим образом: из числа первородящих до 20 лет — 21, от 21 до 25 лет — 36, от 26 до 30 лет — 40, свыше 30 лет — 25. Из числа повторнородящих соответственно 4, 27, 12 и 5. Нарушение менструальной функции имелось у 21 (13%), среди первородящих имели место следующие экстрагенитальные заболевания: анемия — 12 (12,2%), хронический пиелонефрит — 7 (5,7%), ожирение 11 ст-4 (3,2%) вегето-сосудистая дистрофия по гипертоническому типу — 7 (5,7%), диффузный нетоксический зоб — 2 (1,6%).

Течение настоящей беременности осложнилось: токсикоз первой половины беременности — 4 (3,2%), отеки беременных — 41 (33,6%), нефропатия — I — II ст. — 18 (14,7%), угроза прерывания беременности в различные сроки — 17 (13,9%), у повторнородящих анемия — 3 (7,8%), варикозная болезнь — 5 (13,1%), гипертония беременных — 3 (7,8%), хронический пиелонефрит — 2 (5,2%).

Осложненное течение беременности отмечено: отеки беременных — 4 (10,5%), нефропатия I — II ст. — 5 (13,1%), угроза прерывания — 3 (7,8%).

Таким образом, в группе первородящих общий процент соматических заболеваний составил 27%, осложненное течение беременности у 65,5% беременных. В группе повторнородящих соматические заболевания выявлены у 34,2%, осложненное течение беременных у 31,5%.

Эти данные по частоте осложнений беременности и соматических заболеваний не отличались от контрольной группы.

Течение родов в условиях применения коринфара для коррекции ППП. 160 беременных получили нифедипин (коринфар) в дозе 30 мг внутрь. Среди первородящих зрелая шейка матки была у 80, созревающая у 27 и незрелая у 14. Среди повторнородящих зрелая шейка матки была у 27, созревшая у 11 беременных.

При применении нифедипина у всех женщин проводилось кардиомониторное наблюдение. У 63,7% женщин после применения нифедипина получен стойкий токолитический эффект. При повышенном базальном тоне по данным кардиотокографии выявлено, что после 40—60 отмечается его снижение на 3—6 мм. Средняя продолжительность родов у первородящих составила $15,4 \pm 0,8$ ч. У повторнородящих — $11,3 \pm 0,77$ ч. ($p < 0,01$). Несвоевременное отхождение околоплодных вод отмечено у 18,4%.

Роды осложнились слабостью родовой деятельности у 17 рожениц (10,6%) в основной группе, а в контрольной у 33 (33,4%), различие статистически достоверно ($p < 0,05$). Всем 17 роженицам была применена родостимуляция хинином-окситоцином в результате чего схватки усилились у 15 рожениц, при этом роды закончились через естественные родовые пути. У 2 рожениц произведена операция кесарева сечения, показанием к которому явилось сочетание слабости родовой деятельности и нарушение жизнедеятельности плода.

Быстрые и стремительные роды наблюдались у 7 ($4,3 \pm 0,85\%$). Таким образом, общее количество родов, осложненных аномалиями родовой деятельности составило 15% против 38% в контрольной группе ($p < 0,05$).

При приеме нифедипина по данным кардиотокографии отмечено статистически достоверное уменьшение количества гипоксии плода по сравнению с контрольной группой с $38 \pm 4,8\%$ до $16,4 \pm 4,7\%$. При этом базальная частота сердцебиения плода была $136,7 \pm 1,4$ уд/мин, частота шевелений плода за 30 мин — $5,1 \pm 0,06$, осцилляции — $4,6 \pm 0,7$ уд/мин, миокардиальный рефлекс равнялся $12,4 \pm 0,98$ уд/мин. Через час после приема нифедипина базальная частота сердцебиения плода составила $139,7 \pm 2,0$ уд/мин ($p > 0,05$), частота шевелений плода за 30 мин была $6,1 \pm 0,7$ уд/мин ($p > 0,05$), осцилляции — $8,7 \pm 0,7$ уд/мин ($p > 0,05$), миокардиальный рефлекс — $13,2 \pm 0,98$ уд/мин ($p > 0,05$).

Все дети родились живыми. Оценка по шкале Апгар состояния новорожденных была $8,5 \pm 0,08$ балла, а в контрольной группе — $8,16 \pm 0,09$ балла, ($p < 0,05$). Гипоксия была отмечена у детей (6,25%) против 36% в контрольной группе ($p < 0,01$). Средняя масса новорожденных была $3579 \pm 51,3$ г. С массой выше 4000 г. родилось 12 детей (7,5%).

Средняя кровопотеря в последовом и раннем последовом периодах в основной группе была $212,5 \pm 14,05$ мл против $242,6 \pm 10,6$ мл в контрольной группе ($p > 0,05$). Патологическая кровопотеря была соответственно у 6 (3,7%) и 8% рожениц.

Проведены клинико-физиологические исследования о влиянии нифедипина на состояние сердечно-сосудистой системы матери и плода по данным интегральной реографии и кардиотокографии.

Результаты наблюдения за изменением показателей гемодинамики при применении внутрь нифедипина в дозе 30 мг указывают на уменьшение средних показателей частоты пульса через 1 ч после приема препарата с 82 уд/мин до 76 уд/мин и на снижение среднего систолического и диастолического давления со 132 и 80 мм рт. ст. до 126 и 74 мм рт. ст. В течение 1,5 ч после приема нифедипина артериальное давление было стабильным. Наши исследования показали, что нифедипин приводил к снижению артериального давления у беременных с гипертензивным поздним токсикозом, не оказывая отрицательного влияния на плод и новорожденного. Метод интегральной реографии тела (ИРТГ) по М. И. Тищенко позволяет оценивать главные гемодинамические показатели и дает возможность характеризовать изменение функции сердечно-сосудистой системы при назначении АК. Оценка состояния центральной гемодинамики показала, что главные гемодинамические показатели после приема АК существенно не отличаются от исходных.

Таким образом, основными клиническими показаниями для применения антагонистов кальция при лечении беременных в прелиминарном периоде являются:

- 1) наличие частых маточных сокращений с явлениями дискомфорта, нарушением сна и отдыха;
- 2) сочетание маточных сокращений с симптомами нарушения жизнедеятельности внутриутробного плода, обусловленных длительным прелиминарным периодом;
- 3) появление редких маточных сокращений, не беспокоящих беременную и не нарушающих самочувствие, но сопровождающихся повышенной нервнопсихической возбудимостью;
- 4) наличие повышенного тонуса матки и симптомов нарушения жизнедеятельности плода — как метод антенатальной охраны плода.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Прежде всего представляется важным уточнить всасывание кальция, которое происходит главным образом активно, хотя небольшая часть поступающего с пищей кальция может пассивно всасываться в двенадцатиперстной и подвздошной кишке. Усвояемость кальция изменяется в соответствии с потребностями организма. В регуляции всасывания кальция участвуют витамин Д, паратгормон и кальцитонин. Для переноса кальция через стенку кишечника необходим витамин Д, Са — связывающий белок и определенные аминокислоты (лизин, Z-аргинин). Всасывание кальция угнетается в том случае, когда этот ион образует нерастворимые соли (оксалаты и фосфаты), а также при дефиците витамина Д и белков (Ф. Вальдек, 1986). По мнению Г. Ульмер (1986) потребность в кальции увеличивается в те периоды жизни, когда происходит рост костей (у беременных женщин и детей). Возникновению недостаточности кальция способствует потребление пищи с высоким содержанием щавелевой кислоты), например, какао, шпинаты и ревеня). Эта кислота связывает пищевой кальций, переводя его в нерастворимый оксалат кальция и препятствуя тем самым его всасыванию. Особенно богата кальцием молоко и молочные продукты.

¹ Влияние паратгормона и кальцитонина, наряду с витамином Д₃ принимают участие в регуляции равновесия кальция. Паратгормон образуются парашитовидными железами, а кальцитонин особыми клетками щитовидной железы — С-клетками (О. Гарт, 1986).

Паратгормон — белок, образованный цепью с молекулярной массой 8500. Кальцитонин также является белковым гормоном; его молекулярная масса равна приблизительно 3600.

Эффекты этих гормонов. Как паратгормон так и кальцитонин представляет собой контролирующие элементы регуляторной системы, поддерживающей содержание кальция в крови (Ca^{2+}) на постоянном уровне.

Паратгормон действует в двух основных участках. 1. Он стимулирует активность остеокластов, что приводит к освобождению ионов Са и фосфата из минерального вещества, образующего кость (гидроксиапатита). 2. Он усиливает реабсорбцию Ca^{2+} в почке, способствуя, таким образом, повышению уровня кальция в плазме крови, которой у человека в норме очень постоянен и равен 2,5 ммоль/л (0,1 г/л) плазмы. Паратгормон усиливает также абсорбцию Са в кишке, если имеется достаточный уровень витаминов Д. Уровень фосфата в плазме увеличивается незначительно или не меняется после введения парат-

гормона, потому что гормон увеличивает экскрецию ионов фосфата в системе почечных канальцев.

Кальцитонин. Этот гормон является антагонистом паратгормона в отношении влияния на уровень кальция в крови, т. е. кальцитонин снижает уровень кальция, тормозя выделение кальция из костей.

Витамин Д₃-гормон. Витамин Д₃ (холекальциферол) превращается в печени в 25-гидроксихолекальциферол, который в свою очередь подвергается окислению в почке до 1,25-дигидрокси-холекальциферола — биологически активного метаболита. Последний транспортируется кровью к его органам-мишеням — скелетной системе и тонкому кишечнику и называется витамином Д₃-гормоном. Главное его действие заключается в обеспечении всасывания Ca^{2+} в кишке и кальцификации кости.

Паратгормон и кальцитонин регулируют выведение почками неорганического фосфата и кальция.

Под влиянием паратгормона снижается канальцевая реабсорбция фосфата, что сопровождается увеличением его экскреции. Скорость выведения кальция при этом уменьшается. Кроме того, паратгормон тормозит реабсорбцию Na^+ и HCO_3^- в проксимальных канальцах и секрецию H^+ .

Кальцитонин также угнетает канальцевую реабсорбцию фосфата, увеличивая тем самым его выведение, но в отличие от паратгормона этот гормон повышает скорость экскреции кальция. Кальцитонин обладает салуретическим эффектом (увеличивает выведение хлорида натрия).

Регуляция секреции гормонов. К. Брюк (1986) считает, что секреция паратгормона не регулируется, насколько известно, специальным тропным гормоном. Показано, что клетки паращитовидной железы сами отвечают на изменения концентрации кальция, меняя скорость секреции паратгормона. Секреция кальцитонина регулируется сходным образом — увеличением уровня кальция в крови вызывает непосредственную стимуляцию секреции гормонов С — клетками щитовидной железы.

Постоянный уровень кальция особенно важен для функции возбудимых структур. Поэтому даже небольшое снижение уровня кальция в крови до 0,08 г/л повышает возбудимость нервно-мышечной системы.

Поэтому в мышце, по мнению И. Рюэгл (1986) передача сигнала о сокращении от возбудимой клеточной мембраны к миофибриллам в глубине клетки (электромеханическое сопряжение) состоит из нескольких последовательных процессов, ключевую роль в которых играют ионы Ca^{2+} .

Этапы генерации сокращения:

1. Стимуляция мышечного волокна.
2. Потенциал действия (возбуждение мембраны).
3. Электромеханическое сопряжение

- а) проведение возбуждения по Т-системе,
- б) высвобождение Ca^{2+} из проводящей системы.
- в) действие Ca^{2+} на миофибриллы.

4. Сокращение миофибриллы

Локализация и механизм действия Ca^{2+} . Внутриклеточная инъекция Ca^{2+} вызывает сокращение мышечных волокон. При изучении хранения и высвобождения ионов кальция необходимо учитывать, что в состоянии расслабления мышца содержит более 1 мкмоль Ca^{2+} на 1 г сырого веса.

В акушерской клинике ИАГ РАМН Ш. И. Нацвлишвили (1991) показал, что при подготовке беременных к родам бета-адреномиметиком партусистеном статистически достоверные различия были получены из 8 изученных гормонов в отношении лишь паратгормона, кальцитонина и кортизола. Не исключено, что изменения этих гормонов обусловлено накоплением кальция в миоцитах, что и привело к более благоприятному течению родов у этих беременных. Эти наблюдения согласуются с предположением Р. А. Чез (1984) о том, что под действием бета-адреномиметиков происходит переход ионов Ca^{2+} из межклеточной среды внутрь клетки, за счет чего его содержание в сыворотке крови снижается. В отношении уровня альдостерона, инсулина, с-пептида, пролактина и тестостерона статистически достоверных различий не обнаружено. В этой связи заслуживает внимания исследование Quan-Sheng, Miller (1989) об уровне кальцитропных гормонов и всасывания кальция во время беременности у крыс. Авторы установили, что концентрация общего и ионизированного Са, 25-гидрокси — витамин Д, 1,25 — дигидроксивитамина Д паратгормона в сыворотке крови и всасывание Са в кишечнике крыс на 7-й день беременности не отличаются от этих показателей у небеременных животных. На 14-й день беременности, в период, предшествующий минерализации скелета плода, наблюдается достоверное увеличение концентрации ионизированного Ca^{2+} , снижение концентрации 25-гидроксивитамина Д, увеличение массы слизистой 12-перстной кишки и усиление всасывания в ней Са «in vitro» и «in situ» при отсутствии существенных изменений концентрации 1,25-дигидроксивитамина Д и паратгормона. Перечисленные изменения усиливаются к 20-му дню беременности. Одновременно в этот период наблюдается достоверное снижение концентрации общего Са в сыворотке крови и увеличение концентрации в ней 25-гидроксивитамина Д и 1,25-дигидроксивитамина Д и паратгормона.

В обстоятельной работе Т. Shimura (1980) был изучен иррибирующий эффект 17 токолитиков на беременную матку крысы, в частности, на спонтанные маточные сокращения у беременных крыс в поздние сроки беременности. Автор показал, что длительность и частота угнетающей активности различна у различных

веществ, показывая при этом дозозависимые взаимоотношения. При этом наиболее эффективными оказались антагонисты кальция, бета₂-адреномиметики и дибутирил и сАМФ. Ингибиторы простагландинсинтетазы и аминофиллин были наиболее слабыми ингибиторами сокращений матки. Автором также было исследовано влияние бета-адреномиметиков — тербуталина и индометацина (ингибитора простагландин-синтетазы или ингибитора циклооксигеназы). По современным представлениям ацетилсалициловая кислота и индометацин блокируют ключевой фермент окисления арахидоновой кислоты — *циклооксигеназу*, что прерывает синтез простагландинов и ТХА₂ в тромбоцитах, и тем самым тормозится вторая необратимая фаза агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ или адреналина и уменьшается ответ на тромбин и коллаген, так как не происходит характерного уменьшения цАМФ и увеличения цГМФ в тромбоцитах в ответ на действие агрегантов (Н. А. Федоров и др., 1990). По данным Т. Chimuga (1980) цАМФ существенно снижался после введения аналога ПГЕ₁, окситоцина и ПГФ_{2a}. В то же время уровни цАМФ существенно повышались после введения бета-адреномиметика тербуталина и верапамила. Уровни цАМФ существенно не изменялись после введения индометацина и аминофиллина. При этом повышение цАМФ отмечено в условиях как «in vivo» так и «in vitro». Таким образом, цАМФ можно рассматривать как важный диагностический параметр, указывающий на степень угнетения маточных сокращений.

Как известно, регуляторные механизмы маточных сокращений как во время преждевременных, так и срочных родов не ясны, в то время как современный прогресс в эндокринологии и физиологии родов проливает свет на многие осложнения, возникающие между материнским организмом и плодом.

Установлено взаимодействие между стимулирующей бета-адренорецепторов и повышением уровня цАМФ, который регулирует поступление Ca²⁺ внутрь саркоплазматического ретикулула. Кальций — есть триггерный фактор для маточных сокращений, а уровень цАМФ — один из важных факторов, который определяет степень клеточной релаксации (Weidinger, Wiest, 1973). Т. Chimuga установлено, что индометацин и аминофиллин оказывали слабый ингибирующий эффект на маточные сокращения, в то время как антагонисты кальция дают *наибольший* токолитический эффект. Таким образом, антагонисты кальция, бета₂-адреноблокаторы и дибутирил — цАМФ потенциально эффективны, а индометацин и аминофиллин оказывают только умеренный эффект. Автор приводит токолитические дозы и эффективность (см. табл.).

Таким образом, уровни цАМФ существенно снижались после введения стимулятора — аналога ПГЕ₁, окситоцина и ПГФ_{2a}. Напротив, цАМФ существенно повышался при введении

Таблица

| Бета-адреномиметики | Концентрация (мг/мл) | Эффективность |
|-------------------------------------|----------------------|---------------|
| Изоксуприн | 25,2 | + |
| Орципреналин | 16,8 | + |
| Сальбутамол | 2,1 | + |
| Тербуталин | 0,25 | ++ |
| Гексопреналин | 0,26 | ++ |
| Ингибиторы простагландин-синтетазы: | | |
| Дифлорентин фосфат | 55 | + |
| Полифлорентин фосфат | 25 | + |
| Индометацин | 12,5 | + |
| Дисодиум кромогликате | 149,4 | ± |
| Альклофенак | 107,9 | ± |
| Другие вещества: | | |
| Диазоксид | 5 | + |
| Этанол | — | — |
| Прогестерон | 70 | ± |
| Допамин | 10 | + |
| Кальцитонин | 0.4 | — |

тербуталина и вэрапамила. Не отмечено изменений после введения индометацина и аминофиллина.

Существенно отметить, что уровни ПГЕ₁ и ПГЕ₂ после введения тербуталина и индометацина были существенно снижены в связи с угнетением маточных сокращений. В условиях *in vivo* автор исследовал эквивалентные дозы применяемых в клинике и изучил уровни цАМФ в различных тканях. При этом уровни цАМФ в плаценте и матке были выше в группе дибутрил — цАМФ и в группе с тербуталином и не изменялись в группе с индометацином. Таким образом, фармакологический эффект токолитический в отношении маточной мускулатуры при беременности имеет биохимическую основу. Внутриклеточный цАМФ участвует в переносе Ca²⁺ внутрь саркоплазматического ретикулула, митохондрий и микросом и можно сказать, что уровни внутриклеточного кальция в конечном счете определяют релаксацию мышцы матки. И начальный механизм внутриклеточного цАМФ заключается в накоплении внутриклеточного кальция. Можно утверждать, что интенсификация аденилатциклазы и активности метилксантинов повышает внутриклеточную цАМФ, зависящую от ионов Ca²⁺ и имеет обратную связь.

Антагонисты кальция наибольшее распространение получили в кардиологии при лечении стенокардии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Мало исследований посвящено релаксирующему эффекту этих веществ на миомерий и еще меньше в отношении выяснения детальных механизмов этой релаксации. На основании этих исследований можно полагать, что все вещества, которые повышают внутриклеточную концентрацию

цАМФ, снижают возбудимость миометрия и повышают концентрацию связанного Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме, что может вызвать ингибирующий эффект на точные сокращения. Уровни цАМФ *in vitro* и *in vivo* существенно повышались при применении антагонистов кальция, β_2 -адреномиметиков и дибутрил-цАМФ. Таким образом, можно утверждать, что цАМФ играет важную роль в физиологических условиях в отношении регуляции сократительной активности миометрия при беременности. Эти экспериментальные данные находят подтверждение в клинике, где показано увеличение в 2 раза экскреции цАМФ с мочой у беременных и снижение ее в 2 раз при позднем токсикозе беременных, а также нормализацию цАМФ после лечения бета-адренергическими средствами (Raji, 1980).

Магуага и соавт. (1982) установлено усиление кальмодулином вызванного Ca^{2+} натяжения обратных сапонином гладкомышечных волокон матки крысы.

При этом влияние Ca^{2+} на натяжение обработанных сапонином продольных мышечных волокон матки крыс зависело от срока беременности. Чувствительность мышечных волокон к Ca^{2+} на ранних сроках беременности снижалась и была минимальной на 6—7 дне беременности, впоследствии она повышалась и достигла максимального уровня во время родов. Вне беременности и на 7-й день беременности натяжение мышечных волокон под влиянием Ca^{2+} усиливалось под воздействием кальмодулином (100—500 нг/мл) и усиление натяжения находилось в прямой зависимости от дозы кальмодулина, а на 21-й день беременности подобное усиление отсутствовало. Не исключено, что кальмодулин принимает участие в контролировании натяжения мышечных волокон путем взаимодействия с внутриклеточным свободным Ca^{2+} .

Как показано в современном исследовании Vég и соавт. (1989) окситоцин регулирует уровень Ca^{2+} в миометрии посредством влияния на метаболизм фосфоинозиотида. С этой целью авторы изучили влияние окситоцина на обмен фосфоинозиотида и фосфорилирование белков в плазматических мембранах миометрия беременных (20 дней) крыс. Окситоцин дозозависимо увеличивал включение ^{32}P (с помощью метода электрофореза и тонкослойной хроматографии и последующей радиоавтографии) в мембранные фосфолипиды в течение первых 30 с. Основным продуктом реакции был фосфатидил инозитол 4,5—дифосфат. Он также оказывал влияние на фосфоинозитил, уровень которого зависел от присутствия Ca^{2+} , Ca^{2+} — кальмодулина и цАМФ. Эффект окситоцина проявлялся только в присутствии Ca^{2+} — кальмодулина.

Нами (С. А. Шелковников, Г. А. Савицкий, В. В. Абрамченко, 1986) была определена степень оптимального растяжения изолированной полоски миометрия человека, при которой на-

блюдаются максимальная частота и амплитуда спонтанных сокращений. Установлено, во-первых, что все препараты миометрия человека обладали спонтанной активностью независимо от функционального состояния матки или области, из которой выделена полоска. При определенной степени растяжения миометрия действующая активность свойственна гладкомышечным пучкам при самых различных функциональных состояниях матки. Во-вторых, максимальная спонтанная активность наблюдается при растяжении полоски в 2 раза независимо от того, из какого участка дна или тела матки она выделена. Степень растяжения миометрия следует учитывать при физиологических и фармакологических исследованиях изолированных полосок миометрия. В-третьих, сила и частота спонтанных сокращений не зависела от того, в каком направлении и из какого слоя матки взята полоска миометрия.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что мышечные волокна в матке растянутой концептом, образуют трехмерную структуру, следовательно, миоархитектоника матки человека при беременности в значительной степени определяется растяжением матки растущим концептом.

В исследовании Voebeck и соавт. (1985) было показано влияние антагониста кальция-нифедипина на состояние плода и сократительную активность миометрия беременных овец во время вызванных окситоцином сокращений. Было исследовано 15 беременных овец со сроком беременности 132—140 дней. При внутривенном введении нифедипина в дозе 20 мкг/кг/мин препарат эффективно прекращает маточную активность, вызванную окситоцином у беременных овец. Olson и соавт. (1985) в своих исследованиях показали, что кальций включается в процесс синтеза простагландинов амнионом человека, особенно это касалось кальмодулина, который активно участвует в синтезе простагландинов амнионом человека.

Fleckenstein, Grün (1969, 1971) были первыми исследователями, которые в эксперименте показали, что антагонисты кальция (АК) — верапамил, D-600, прениламин оказывают угнетающее действие на миометрий крыс. Эти данные были подтверждены и развиты в работе Granger и соавт. (1985), которые определяли активность АК на полосках миометрия крыс при доношенной беременности. При этом авторы изучали действие препаратов при спонтанных маточных сокращениях и вызванных окситоцином. Эффективность АК в убывающем порядке была следующей: нифедипин > D-600 > дилтиазем > циннаризин. Спонтанные маточные сокращения были более чувствительны к этим веществам (IC_{50} — 0, 44, 6, 6, 6 и 1300 пМ соответственно), чем у окситоцин-вызванных сокращениях (IC_{50} — 7, 2, 11, 5, 1700 и 7900 пМ соответственно). Таким образом, циннаризин оказался наименее эффективным средством в плане угнетения сокра-

гительной активности миометрия. K^+ — (135 мМ), стимулировавший вход ^{45}Ca внутрь клетки матки крыс, был устранен нитрендипином (10 нМ) и Д-600 (2—10 мМ), а также угнетался высокой концентрацией (IC_{50} 4 мМ) диэтилстильбестрола (Tritthart et al., 1970; Kroeger et al., 1975; Mirtoneau et al., 1984; Batra, 1985). Кривая Ca^{2+} — концентрация — эффект была смещена вправо — PN — 200—100, нитрендипином, нифедипином, Д-600, дилтиаземом (Grover, Oakes, 1985).

Снижение маточной активности было показано в ряде других исследований при применении АК. В условиях «in vitro» верапамил и нифедипин эффективно угнетают контрактильную активность миометрия беременной и небеременной матки (Fleckenstein et al., 1971; Ulmsten et al., 1978; Forman et al., 1979; Forman, Andersson, Ulmsten (1981), Andersson et al., 1983). При этом нифедипин оказывал наиболее выраженный токолитический эффект у женщин с гиперактивностью сократительной деятельности матки и при дисменорее (Andersson et al., 1978), а также эффективно ингибировал как спонтанную, так и простагландин-вызванную маточную активность в ранние сроки беременности (Andersson et al., 1979), а также и при доношенной беременности (Ulmsten et al., 1980) и после родов (Forman et al., 1982, 1983; Ingemarsson et al., 1989).

В то же время верапамил, даже если он был эффективен в условиях in vitro, не давал достаточного токолитического эффекта на маточную активность у беременных женщин. Более того, важно отметить, что в противоположность нифедипину, верапамил может повышать риск отрицательного влияния на атрио-вентрикулярную проводимость сердца (Rowland et al., 1979). Однако, с другой стороны, верапамил часто используется одновременно с бета-адреномиметиками для уменьшения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных женщин (Mosler et al., 1972; Weidinger et al., 1973; Neubüser et al., 1974).

Andersson и соавт. (1983) считают, что применение АК в акушерской практике ограничено из-за отсутствия обстоятельных знаний о влиянии этих средств на плод. Однако в ряде многочисленных клинических исследований не выявлено отрицательного влияния антагонистов кальция на плод у беременных с преждевременными родами (Ulmsten et al., 1980).

Другим веществом, имеющим ограниченное применение при преждевременных родах является diazoxid (Landesman et al., 1968; 1969; Morris et al., 1977; Schneider, Affeld, Kubli, 1978). Хотя механизм действия diazоксида не установлен (Johansson et al., 1977), однако подчеркивается, что препарат действует как антагонист кальция (Wohl et al., 1968; Janis et al., 1973).

Таким образом, ионы Ca^{2+} имеют решающее значение для активации актомиозина и препараты, подавляющие переход

влеклечного кальция через возбудимые мембраны внутрь клетки, оказывают расслабляющее действие на сокращения гладкой мускулатуры как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Поэтому АК находят широкое применение в клинической медицине, а также и как токолитические препараты в акушерской практике, особенно при лечении преждевременных родов. Вместе с тем важно учитывать, что в больших дозах эти препараты нарушают атриовентрикулярную проводимость. Из препаратов этого типа наиболее широко применяется верапамил, который наиболее часто используется в сочетании с бета-адреномиметиками, чтобы уменьшить побочные эффекты последних на сердечно-сосудистую систему беременных женщин. Но при тех дозах, в которых можно применять верапамил, он не оказывает никакого или почти никакого действия на миометрий.

Нифедипин меньше влияет на атриовентрикулярную проводимость и более избирательно действует на сократительную активность миометрия. При приеме нифедипина внутрь в дозе 10—30 мг отмечается значительный токолитический эффект как у беременных, так и небеременных женщин. Установлено, что нифедипин уменьшает амплитуду маточных сокращений. Так, Ulmsten, Andersson, Wingerup (1980) у 10 беременных с преждевременными родами при сроке беременности 28—31 нед. (в среднем 31,4 нед.) и при раскрытии маточного зева менее 5 см у первородящих с одноплодной беременностью применили нифедипин в дозе 30 мг внутрь (3 капсулы по 10 мг) и если сократительная активность матки продолжалась, то дополнительно применяли еще 20 мг препарата внутрь с интервалом в 5 ч. Суточная доза нифедипина не превышала 60 мг внутрь. Одновременно в течение 3 суток применяли глюкокортикоиды. Масса новорожденных колебалась от 1720 г до 2000 г. Частота рожения детей с массой менее 1500 г составила приблизительно 50%. По данным наружной токографии через 20 мин отмечалось уменьшение сократительной активности миометрия У 2 беременных потребовалось только 30 мг препарата. У остальных 8 беременных маточная активность возобновилась через 4—6 ч. после приема нифедипина. Поэтому 4 беременным в дальнейшем применяли 20 мг внутрь нифедипина. У остальных 4 беременных нифедипин назначали по 20 мг внутрь 2 раза в сутки еще в течение 2 дней. Не выявлено отрицательного влияния нифедипина на организм матери и плода. У всех беременных в течение 15 минут после применения нифедипина отмечалась гиперемия лица и временное учащение частоты пульса на 10—25 уд/мин. Артериальное давление и показатели кардиотокографии были без изменений.

Read, Wellby (1986) также применяли нифедипин при преждевременных родах с целью токолиза. При этом авторами проведена сравнительная оценка нифедипина и ритодрина. Лечение

беременных осуществлено в сроки 25—35 нед. У каждой беременной проведен только I курс лечения. Ритодрин вводили внутривенно, начиная с 50 мкг/мин, с последующим повышением дозы на 50 мкг каждые 10 мин до максимальной дозы 300 мкг/мин или до прекращения схваток. Эффективную дозу поддерживали в течение 12 ч, затем ее постепенно снижали. Нифедипин назначали внутрь с начальной дозой 30 мг, затем в течение 48 ч каждые 8 ч по 20 мг в течение 3 дней. По мнению авторов, нифедипин оказался эффективнее ритодрина. Оба препарата повышали ЧСС у плода и частоту пульса у матери после введения ритодрина. Еще в 1979 г Bolton в эксперименте *in vitro* показал, что активность миомерия зависит от внеклеточного кальция и поэтому сокращения миомерия могут быть ингибированы АК. Несмотря на то, что бета-адреномиметики, в частности ритодрин наиболее широко применяется при лечении преждевременных родов, однако их применение внутрь с профилактической целью не дало ожидаемого эффекта (Walters, Wood, 1977; O'Connor et al., 1979), а при внутривенном введении получены довольно противоречивые результаты (Hemminki, Starfield, 1978; Spellacy et al., 1979; Merkatz et al., 1980).

По сравнению с бета-адреномиметиками, антагонисты кальция теоретически должны оказывать меньшее влияние на сердечно-сосудистую систему (Nayler, Horowitz, 1983). Важно подчеркнуть, что нифедипин оказывает более избирательное влияние на маточную активность по сравнению с его сердечно-сосудистыми эффектами (Granger et al., 1985).

Таким образом, нифедипин оказался более эффективным по сравнению с ритодрином, без существенных побочных эффектов. Read, Weilby (1986) полагают, что нифедипин наиболее показан при коротких курсах лечения угрожающих преждевременных родов у беременных с сахарным диабетом.

Среди других АК наиболее перспективным препаратом является никардипин, который в экспериментах на матке кроликов временно устранял спонтанную маточную активность в концентрации 1 мкг/мл, а при вызывании сокращений электростимуляцией устранял эти сокращения в дозе 10 мкг/мл. *In situ* никардипин в дозе 100 и 500 мкг обратимо временно устранял спонтанную маточную активность послеродовой матки крыс в течение 34 ± 6 мин и 94 ± 9 мин соответственно. Кроме того, важно отметить, что внутриматочное введение ПГФ_{2a} (10 мкг/мл) или окситоцина в дозе 10 миллиединиц на фоне инъекции никардипина в дозе 207 ± 28 мкг не приводило к повышению внутриматочного давления. Введение никардипина сразу после спонтанных родов и рождения первого плода у крыс приводило к остановке родов и рождение последующих плодов отчетливо удлинялось по сравнению с контролем.

Схожие результаты были получены и в тех экспериментах, когда преждевременные роды были вызваны овариэктомией на 16-й день беременности. В контрольной группе овариэктомированных крыс, получавших 5 мкг/день эстрадиола роды наступили у 82% животных на протяжении 48 ч после овариэктомии, а при введении никардипина — только 4%. Все родоразрешенные плоды были живыми и без отклонений в развитии. Авторы считают, что так как уровни эстрадиола, прогестерона и простагландинов в плазме крови сердца, в маточной вене и тканях матки были одинаковыми как в эксперименте, так и в контроле, то профилактика преждевременных родов — есть результат действия никардипина на обмен кальция. Авторы считают, что миомерий имеет два пула Ca^{2+} : внеклеточный несвязанный Ca^{2+} и связанный мембраной Ca^{2+} . Таким образом, никардипин оказывает действие или путем ингибирования трансмембранного входа Ca^{2+} или путем угнетения выделения внутриклеточного Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула.

Эти данные находят подтверждение в клинической работе по применению нового препарата из группы АК-израдипина (PN—200—110) на послеродовую маточную активность и сердечно-сосудистую систему родильницы. (Ingemarsson et al., 1989). Маточная активность изучалась микротрансдучером, вводимым в полость матки. Израдипин вводили в виде болюса внутривенно в дозе 0,5 мг в течение 5 мин у 7 родильниц со спонтанной маточной активностью и 1 мг в течение 15 минут 8 родильницам с окситоцин — вызванной маточной активностью. У 3 родильниц эффекты 1 мг израдипина сравнивали с контрольной группой и с родильницами, которым вводили 0,25 мг тербуталина внутривенно в виде болюсной инъекции. Препарат вызывал ингибирующий эффект как на спонтанные маточные сокращения, так и окситоцин-вызванные маточные сокращения. При этом ингибирующий эффект израдипина проявлялся на 1—2 мин после инъекции и продолжался в течение 2 ч. Отмечено временное снижение артериального давления: систолического приблизительно на 10—15% и диастолического приблизительно на 15—20%, которое отмечалось, главным образом, во время инъекции препарата. Гипотензии с артериальным давлением ниже 80 мм рт. ст. не отмечено. Умеренное повышение ЧСС на 22—27% наблюдалось у всех родильниц. Таким образом, израдипин оказывает ингибирующий эффект на маточную активность послеродовой матки с минимальными побочными эффектами.

Что же касается роли кальмодулина в действии антагонистов кальция на миомерий, то по этому поводу имеются довольно противоречивые мнения. Lechner и соавт. (1989) в своих исследованиях в поисках новых токолитических средств, подавляющих сокращение матки, обнаружили такую способность у АК

третьего поколения — дилтиазема. Ca^{2+} не оказывал прямого сократительного действия, но увеличение сокращений матки происходило при влиянии Са на специфические белки. Фелодипин обладает способностью подавлять стимулирующий эффект кальмодулина *in vitro*. Авторами исследована сократимость фрагментов миометрия, полученных при кесаревом сечении у 22 женщин, в исходных условиях и при добавлении в жидкость для культуры тканей фелодипина. Уже через 10 мин после добавления фелодипина отмечено уменьшение сократимости миометрия на $52 \pm 12\%$. Через 20 мин. сократительная активность миометрия составила уже $20 \pm 7\%$, через 60 мин — $12 \pm 4\%$ от исходной величины. Lechner и соавт. (1989) полагают, что комплекс Са — кальмодулин влияет на увеличение сократимости миометрия вследствие воздействия на актомиозин, увеличения синтеза ПГА₂, а также за счет активации аденилатциклазы и фосфодиэстеразы.

Подавление активности кальмодулина фелодипином вызывает снижение сократимости миометрия. В этой связи представляет интерес работа Ibba и соавт. (1988), которые в условиях *in vitro* определяли влияние дигидропиридинового блокатора входа Ca^{2+} REC (15/2375) на активность фосфодиэстеразы 1 и 2 и на кальмодулин-зависимую активность фосфодиэстеразы 1. REC (15/2375) оказывал слабое ингибирующее влияние на активность фосфодиэстеразы 1 как потенцированную, так и не потенцированную кальмодулином, и на активность фосфодиэстеразы 2; значение IC_{50} во всех случаях превышали 100 мкМ. Другие дигидропиридиновые блокаторы Ca^{2+} ингибировали активность фосфодиэстеразы 1, действуя в более низких концентрациях (дозах): IC_{50} для наиболее активного из них фелодипина была равна 6 мкМ. Ингибирующие влияния на активность фосфодиэстеразы 2 были обнаружены только при действии фелодипина ($\text{IC}_{50} = 68$ мкМ).

Верапамил, дилтиазем и флунаризин не влияли или слегка подавляли активность фосфодиэстеразы 1 и 2.

Прениламин подавлял только активированные кальмодулином активность фосфодиэстеразы 1 ($\text{IC}_{50} = 66$ мкМ). Ibba и соавт. (1988) приходят к выводу, что ингибирование ФДЭ 1 и ФДЭ 2 под влиянием REC 15/2375 слишком слабо выражено и не может обуславливать вазодилаторный эффект. По мнению Н. А. Федорова и соавт. (1990) фосфодиэстераза цАМФ присутствует во всех тканях животных и осуществляет гидролиз цАМФ в присутствии миллимолярных концентраций Mg^{2+} или Mn^{2+} . Изофермент ФДЭ с высокой чувствительностью имеет молекулярную массу 45000—60000 (ФДЭ-1), характеризуется высокой специфичностью к цАМФ, не регулируется кальмодулином и Ca^{2+} , но аллостерически активируется цГМФ. Напротив, изофермент ФДЭ (ФДЭ-2) с низким сродством (высо-

ким значением K_m) активируется кальмодулином и Ca^{2+} , состоит из двух субъединиц с молекулярной массой 58000, каждая из которых способна связывать две молекулы кальмодулина. В природе широко распространены вещества, модулирующие активность ФДЭ, преимущественно ингибирующие ее, например метилксантины, алкалоиды (папаверин и др.), жирные кислоты, фосфолипиды и многие другие. Но в первую очередь факторами быстрой регуляции ФДЭ являются сами субстраты реакции, т. е. цАМФ и цГМФ, а также АТФ и ГТФ, помимо непосредственного ингибирующего влияния на активность ФДЭ, может усиливать фосфорилирование фермента и тем самым изменять его каталитические свойства. Значительное число фармакологических препаратов также опосредует свое действие через модуляцию активности ФДЭ клеток (Pang, 1988).

В то же время фармакологические уровни нитрендипина не оказывают влияния на актин-миозиновые взаимодействия в матке и плаценте человека (Sakamoto, Huszar, 1986). Нитрендипин оказывает прямое действие на миометрий, так как снижение уровня в сыворотке крови прогестерона у крыс, которое предшествует родам, было одинаковым в контроле и при применении нитрендипина (Sakamoto, Huszar, 1984).

Поэтому антагонисты кальция получают все большее распространение для профилактики и лечения преждевременных родов, а также первичной дисменореи с гиперактивностью миометрии у небеременных женщин (Mosier, Rosenboom, 1972; Sandahl et al., 1979; Ulmsten et al., 1980; Csapo et al., 1982; Huszar et al., 1983; Forman, 1984; Lirett et al., 1985).

Huszar и соавт. (1983) показали, что нитрендипин существенно удлинял роды первым плодом и не оказывал влияния на эндокринный профиль родов (Sakamoto, Huszar, 1984). In vivo релаксирующий и токолитический эффекты АК были подтверждены в экспериментах при спонтанной маточной активности и простагландин — вызванных маточных сокращениях (Csapo et al., 1982; Lirett et al., 1985). При этом на изолированных полосках миометрия АК дозозависимо ингибировали спонтанные или окситоцин — вызванные маточные сокращения. Полное угнетение маточной активности миометрия было достигнуто при концентрации нитрендипина приблизительно 10^{-9} моль/л концентрации (Andersson et al., 1983; Maigaard et al., 1983). По мнению Huszar, Haftolin (1984) АК целесообразно применять в сочетании с бета-адреномиметиками при лечении преждевременных родов.

Ингибирующее влияние нитрендипина на гладкую мускулатуру миометрия и сосудов беременной матки и плаценты человека показано в исследованиях, Maigaard и соавт. (1986). Нитрендипин (10^{-7} М) блокировал спонтанную сократительную активность и угнетал сокращения полосок миометрия, вызван-

ные K^+ (24 мМ), окситоцином ($2 \cdot 10^{-8}$ М) и ПГФ_{2а} (10^{-5} М) более эффективно, чем сокращения изолированной артерии миометрия и плаценты. Предварительная инкубация в безкальциевой среде предотвращала сократительный ответ полосок миометрия на K^+ , окситоцин и ПГФ_{2а}, но лишь ослабляла сокращение сосудов миометрия и плаценты, вызванное норадреналином ($10^{-8} - 10^{-4}$ М), ВП ($2,6 \cdot 10^{-8}$ М), ПГФ_{2а}.

Таким образом, сократительная активность миометрия, по сравнению с сосудами, в большей степени определяется концентрацией внеклеточного Ca^{2+} . Maigaard и соавт. (1986) полагают, что в поздние сроки беременности блокаторы кальциевых каналов могут вызывать расслабление миометрия, а также расширение сосудов матки и плаценты.

11.1 Сочетанное применение антагонистов кальция и бета-адреномиметиков

Здесь уместно напомнить работу Takanashi, Miyano (1987), которые у 18 беременных с целью лечения преждевременных родов применили АК нифедипин в дозе 20 мг внутрь до начала инфузии тербуталина и сульфата магния, так как авторы полагают, что главной целью лечения преждевременных родов антагонистом кальция нифедипином является снижение маточной активности. Результаты проведенных клинических исследований показали, что применение 20 мг внутрь нифедипина пролонгирует беременность в среднем на 16 ± 4 дня по сравнению с $2,3 \pm 0,9$ дня у 16 беременных, не получивших нифедипин ($p < 0,005$). Существенно отметить, что средняя масса новорожденного ребенка была существенно выше $2,36 \pm 0,15$ кг по сравнению с $1,95 \pm 0,13$ кг в группе матерей, не получивших нифедипин. Различие было статистически достоверным ($p < 0,05$). Авторами не отмечено существенных побочных эффектов при применении нифедипина, таких как гипотензия у матери и гипокальциемия у новорожденных. Авторы пришли к заключению о том, что учитывая быстрый эффект и простоту применения АК, в частности нифедипина, последний повышает эффективность лечения преждевременных родов.

В исследовании Voemi, Reitano, Piatania, Rizzzi (1985) сделана попытка осветить некоторые аспекты применения АК в акушерстве, в частности, изучено влияние АК-прениламина и нифедипина отдельно или в сочетании с бета-адреномиметиками, как это было ранее проведено в работе Fleckenstein и соавт. (1969, 1972). Авторы на достаточно большом клиническом материале (452 повторнобеременных) в возрасте от 19 до 36 лет показали целесообразность применения этих веществ с целью профилактики поздних самопроизвольных выкидышей или преждевременных родов, особенно у тех беременных, у которых в анамнезе отмечено 2 и больше медицинских или самопроизволь-

ных абортсв или сочетания абортсв и преждевременных родов. В другой работе итальянских ученых Piovano, Carboni, Casale и соавт. (1985) раздельно изучался эффект бета-адреномиметиков и их сочетаний с антагонистами кальция при лечении угрожающих преждевременных родов. Важно отметить строгий методологический подход при проведении этой работы — использовались строго дозированные комбинации АК и бета-адреномиметиков. Изучались некоторые показатели сердечно-сосудистой системы у матери, в частности артериальное давление, частота пульса, а также некоторые показатели аэлектрокардиограммы: PQ QRS, QT, а также ЧСС плода и сократительная активность миометрия. Наиболее существенными выводами этой работы следует считать, что, во-первых, во время сочетанного токолиза АК и бета-адреномиметиками дозы лекарств были существенно ниже; во-вторых, ЭКГ у матери и ЧСС у плода существенно не различались как в группе с применением лишь одного фенотерола (партусистена) и при сочетании партусистена и верапамила; в-третьих, частота выраженных побочных эффектов была существенно выше в группе беременных, леченных бета-адреномиметиками (партусистеном). В то же время средняя продолжительность положительного влияния сочетания верапамила и партусистена на функцию сердца у матери и у плода нуждается в дальнейшем исследовании. Не исключено, что, как это показано в работе Kleinstein, Renoldi (1985) на морских свинках, что кальциевые каналы регулируют сосудистую резистенцию путем контроля частоты кальциевого входа в гладкие мышцы клетки. Авторы с целью определения значения кальциевых каналов для регуляции маточного кровотока с помощью микрохирургической техники изолировали спиральные артерии у беременных морских свинок. Это исследование важно еще и потому, что еще в 1973 г. Moll, Künzel, показали, что маточный кровоток у некоторых биологических особей с гемохориальным типом плаценты ограничен сосудистой резистенцией артерий материнской стороной плаценты. Kleinstein, Renoldi (1985) с помощью специальной техники изучили кальциевые каналы в мембранах гладких мышц клеток и их насыщение наступало при концентрации 2 пМ (3H) — нимодипина, что подтвердило значение кальциевых каналов в регуляции маточного кровотока.

Ducsay и соавт. (1985), Roubuck и соавт. (1985) изучили в эксперименте на беременных резус-обезьянах и овцах кардиореспираторное влияние АК-нифедипина в дозе 3 мг/кг/мин в виде болюса. Отмечено статистически достоверное различие в амплитуде маточных сокращений — уменьшение с $28,4 \pm 3,0$ мм рт. ст. до $16,9 \pm 1,4$ мм рт. ст., а также области активного давления под кривой маточного сокращения с $19,207 \pm 2633$ до $8,200 \pm 2002$ мм рт. ст./с/ч. Остальные параметры состояния плода (ЧСС, рН, P_{O_2}) были без изменений как в контроле, так

и при применении нифедипина. Таким образом, постоянное введение нифедипина в дозе 3 мкг/кг/мин в течение 1 ч оказывает выраженный токолитический эффект у беременных резус-обезьян. У беременных овец нифедипин в дозе 20 мкг/кг/мин эффективно действует в угнетении окситоцин-вызванных маточных сокращений.

В то же время в эксперименте и в клинике получены довольно противоречивые результаты в плане влияния АК на состояние внутриутробного плода, что, вероятно, зависит от биологических особенностей (обезьяны, морские свинки, овцы, крысы), дозы, способа введения препарата и длительности инфузии препарата. Из современных работ заслуживает внимания исследование Magi и соавт. (1989) о состоянии плода и маточно-плацентарного кровообращения при лечении преждевременных родов нифедипином. Авторы изучили состояние 11 плодов, матери которых получали нифедипин с целью лечения преждевременных родов. При этом максимальный кровоток при доплерометрии был отмечен в средней церебральной артерии плода, почечной артерии и ductus arteriosus и в пупочной артерии. Изучены были также кровообращение в маточной артерии до и спустя 5 ч после приема нифедипина. Доза нифедипина составила 30 мг однократно и в последующем по 20 мг каждые 4 часа. Эти исследования показывают, что короткая терапия нифедипином не влияет отрицательно на состояние плода и маточно-плацентарное кровообращение.

Учитывая сложность этой проблемы, важно учитывать фармакокинетику АК при лечении преждевременных родов. Однако по этому вопросу имеются лишь единичные сообщения. Так, Ferguson и соавт. (1989) изучили у 13 беременных фармакокинетику нифедипина при лечении преждевременных родов. Авторы установили, что пик концентрации нифедипина при приеме внутрь колебался в пределах 23,4—197,9 нг/мл. В среднем у беременных, кто принял дозу 20 мг препарата внутрь каждые 6 ч, концентрация нифедипина составила $7,2 \pm 5,5$ нг/мл. У матери период полураспада препарата колебался в пределах 49—137 минут, в среднем был 81 мин. У 6 из 11 новорожденных уровни нифедипина нельзя было определить, у 5—его концентрация колебалась в плазме крови 29,5—1,8 нг/мл. Таким образом, нифедипин переходит через плаценту.

Как известно фармакокинетика изучена у здоровых субъектов и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Lederballe et al., 1980; Raemsch, Sommer, 1983; Kleinhoesem et al., 1984).

При этом некоторые авторы полагают, что абсорбция идет быстрее при сублингвальном приеме, (Raemsch, Sommer, 1983), но McAllister (1986) показал, что эта абсорбция может быть ограничена и что активная абсорбция проявляется лишь в том

случае, когда нифедипин попадет в желудок при приеме внутрь. Kleinbloesem и соавт. (1984) указывает на окислительный полиморфизм препарата и фенотипически больные могут подразделяться с быстрым метаболизмом препаратов (около 20%) и, вероятно, медленным метаболизмом. Хотя физиологические изменения при беременности и имеют свои особенности, но Ferguson и соавт. (1989) было показано, что они были схожи с небеременными женщинами. При этом есть исследования о фармакокинетике нифедипина при сублингвальном применении 10 мг (Raemsch, Sommer, 1983) у 10 пациентов. По данным Kleinbloesem и соавт. (1984a) период полураспада нифедипина составляет $1,7 \pm 0,4$ ч. у 6 мужчин-добровольцев, при внутривенном введении препарата в дозе 0,015 мг/кг и когда был применен нифедипин в виде капсулы в дозе 20 мг внутрь. При этом при приеме внутрь нифедипина период полураспада составил $1,26 \pm 0,55$ ч у 7 добровольцев и приблизительно 2,5 ч при сублингвальном применении (Raemsch, Sommer, 1983).

По данным Ferguson и соавт. (1989) период полураспада препарата у беременных составил $1,35 \pm 0,43$ ч. после приема суолингвально 10 мг препарата и эти данные не отличаются от других сообщений у небеременных женщин. Raemsch, Sommer (1983) при даче 20 мг нифедипина внутрь отметил его средний уровень в сыворотке крови в течение 6 ч равный 17 нг/мл у 5 добровольцев. Этот уровень выше, чем был отмечен у беременных Ferguson и соавт. (1989) у 9 беременных при приеме нифедипина по 20 мг внутрь каждые 6 ч — 7,2 нг/мл. Raemsch, Sommer (1983) изучили фармакокинетику препарата в течение 21-дневного курса лечения в дозе 10 мг 3 раза в сутки и определяли на 1 и 7-й день лечения концентрацию нифедипина и не выявили существенных различий в его концентрации в процессе 21-дневного курса лечения. У беременных также не отмечено кумулятивного эффекта нифедипина, когда препарат вводился внутрь в дозе 20 мг каждые 6 ч. поэтому препарат можно принимать беременным каждые 6 ч по 20 мг без опасений кумулятивного эффекта. Вопрос о трансплацентарном переходе АК недостаточно изучен. Так, Ferguson и соавт. (1988) сообщили о трансплацентарном переходе верапамила. В отношении нифедипина Ferguson и соавт. (1989) показали, что у 2 новорожденных, матери которых за 3 ч до этого получали нифедипин и где токолиз нифедипином не оказал эффекта, препарат был определен в пуповинной крови. В среднем концентрация нифедипина в пуповинной крови составила ≤ 6 нг/мл. Для сравнения этих цифр можно привести лишь экспериментальные данные, проведенные Nagake и соавт. (1987) на 8 беременных овцах при инфузии препарата в дозе 5—10 мкг/кг/мин. При этом плодово/материнское соотношение было при дозе 5 мкг/кг/мин 29 ± 5 и 10 мкг/кг/мин — 110 ± 12 нг/мл.

Таким образом, эти данные показывают, что имеет место трансплацентарный переход нифедипина как в экспериментах на животных, так и у человека.

Эти данные показывают, что АК должны найти более широкое применение в акушерской практике при профилактике и лечении преждевременных родов у беременных групп высокого риска по недонашиванию, как отдельно, так и в сочетании с адренергическими средствами. Необходимы дальнейшие исследования о влиянии этих веществ на организм матери, состояние плода и новорожденного ребенка, а также разработка показаний и противопоказаний, доз, длительности лечения и способы введения антагонистов кальция, изучение маточно-плацентарного кровообращения при нормальном состоянии плода и в условиях гипоксии.

Несомненно АК являются перспективными препаратами при лечении преждевременных родов.

ПОЗДНИЙ ТОКСИКОЗ БЕРЕМЕННЫХ

В последние годы широкое распространение получили лекарственные средства, являющиеся по механизму действия блокаторами или ингибиторами медленных кальциевых каналов входа и более известные как АК. Известно, что ионы кальция играют важную роль в процессе возбуждение — сокращение. При деполяризации клеток происходит быстрое повышение концентрации внутриклеточного ионизированного кальция в цитозоле с 10^{-12} до 10^{-7} М и выше, что приводит к инактивации тропонин-тропомиозинового комплекса и в результате происходит взаимодействие сократительных белков и собственно сокращение.

Группа препаратов, объединенных под название «антагонисты кальция», применяется в кардиологии около 20 лет.

К настоящему времени к АК относится большое количество лекарственных средств, различающихся по биомеханическим механизмам действия, селективности и ряду других параметров.

С учетом биохимических механизмов действия препараты делятся на прямые, непрямые и смешанные. К прямым АК относятся препараты, связывающие Ca^{2+} на мембранах/верапамил, дилтиазем, diaзоксид, пергексиллин), к непрямым — лекарственные средства с внутриклеточным механизмом действия на кальциевый метаболизм (папаверин, циннаризин), к смешанным — препараты, обладающие способностью мембранного и внутриклеточного воздействия на ток Ca^{2+} (нифедипины, нитрендипин, нитрендипин). Среди АК к настоящему времени выделены тканеселективные и тканенеселективные препараты. К первым относят нифедипин, нитрендипин, фелодипин, ко вторым — верапамил, дилтиазем, бепридил. (Л. И. Ольбинская, 1990).

Влияние АК на сердечно-сосудистую систему зависит от их воздействия на гладкую мускулатуру сосудов, миокард и на специализированную электрофизиологическую ткань сердца.

1. Блокада зависимого от Са сопряженного процесса возбуждение — сокращение ведет к снижению сократимости миокарда, уменьшению его работы и потреблению O_2 .

2. Расширение периферических артерий (почечное, печеночное, мезентериальное и другие сосудистые ложа) снижает общее периферическое сопротивление и еще более уменьшает нагрузку на сердце. Считается, что на емкостные сосуды АК не влияют.

3. Блокада мышечного тонуса коронарных сосудов определяет снижение коронарного сопротивления и повышение кровотока. Очевидно, АК могут повышать ток крови по коллатеральям и участками ишемии.

4. АК угнетают возбудимость синусового узла и скорость проведения через А—V узел, увеличивая его рефрактерный период.

В настоящее время имеется ряд АК, имеющих различные разовые и суточные дозы. Эти терапевтические дозы были рассчитаны на основании клинических, гемодинамических и фармакокинетических исследований. В частности, было установлено, что при дозе верапамила 240—720 мг/сут. максимальная его концентрация составляет 100—300 нг/мл, дилтиазема, примененного в дозе 120—360 мг/сут — 50—200 нг/мл.

При применении препаратов группы нифедипина в дозе 30—60 мг/сут уже через 30 мин концентрация препарата в крови равняется 20—100 нг/мл. При этом, клинические и гемодинамические эффекты АК складываются из их воздействия на миокард, проводящую систему сердца, гладкомышечные клетки коронарных, мозговых и периферических сосудов.

Способность АК расширять коронарные сосуды явилось основанием для применения их при лечении стенокардии и инфаркта миокарда, а расширять периферические сосуды — для лечения артериальных гипертензий, сердечной недостаточности, синдрома Рейно и др.

Различные АК оказывают неодинаковое действие на миокард, стенку сосудов и проводящую систему сердца. Так, для верапамила характерно отрицательное ино-и дромотропное действие. По этим фармакодинамическим признакам верапамил долгое время относили к блокаторам β -адренергических рецепторов. Аналогичной селективностью воздействия на миокард и проводящую систему сердца обладают препараты дилтиазема. В то же время препараты дигидропиридина (нифедипин, коринфар, байпресс) имеют выраженную селективность действия на мускулатуру сосудов, приводя к дилатации особенно периферических артериальных сосудов; не оказывают отрицательного действия на проводящую систему сердца и практически не вызывают снижения сократительной функции миокарда в связи с тем, что дилатация артерий, уменьшающая постнагрузку, нивелирует отрицательное инотропное действие на миокард, связанное с блокадой медленных каналов входа Ca^{2+} .

Противопоказания к назначению АК. Верапамил нельзя сочетать с в-адреноблокаторами при гипотонии, синусовой брадикардии, нарушениях атриовентрикулярной проводимости и сердечной недостаточности, препараты нифедипина — при сниженном артериальном давлении.

АК в отличие от в-адреноблокаторов и диуретиков не оказывают отрицательного воздействия на углеводный и липидный обмен, не повышают уровень альдостерона, уменьшают содержание мочевой кислоты. Эти обстоятельства имеют особенно

важное значение при лечении людей, имеющих нарушения липидного и пуринового обмена.

В настоящее время АК используются для лечения артериальных гипертензий (Л. И. Ольбинская, 1989, 1990). Действие АК как антигипертензивных лекарственных средств обусловлено замедлением тока Ca^{2+} через a_1 и a_2 — адренергические пути, косвенным влиянием на уровень ангиотензина II в крови и на кальциевые каналы периферических сосудов, что приводит к снижению сосудистого сопротивления и артериального давления.

По данным Л. И. Ольбинской (1990) терапевтическая эффективность фимоптина (суточная доза — 120 — 480 — 720 мг), коринфара (30 — 80 мг), дилзема (120 — 480 мг) у больных гипертонической болезнью II стадии распределяется следующим образом: 46, 65 и 67% при применении этих лекарственных препаратов в среднетерапевтических дозах.

Следует отметить, что эффекты АК существенно различаются в условиях *in vitro* и в целостном организме. Так, естественный отрицательный инотропный эффект АК, четко выделяемый *in vitro* в условиях *in vivo* маскируется в результате следующих причин: 1) периферической вазодилатацией, снижением общего периферического сопротивления и отсюда уменьшением нагрузки на сердце; 2) снижение ОПС ведет к повышению тонуса симпатической нервной системы, что определяется непрямым положительный инотропный эффект АК; 3) в результате повышения симпатического тонуса реципрокно снижается парасимпатический тонус (последний особенно выражен у нифедипина). Кроме того, в клинических ситуациях гемодинамические эффекты АК определяются также индивидуальной чувствительностью, состоянием функции миокарда, другими лекарственными средствами, используемыми одновременно с АК.

Учитывая «тропизм» действия, АК можно условно подразделить на две подгруппы.

1. Препараты, преимущественно воздействующие на миоциты сердца, коронарных артерий и на специализированные клетки миокарда, образующие синусовый узел и атриовентрикулярное соединение (верапамил, дилтиазем, тиапамил).

2. Препараты, преимущественно воздействующие на гладкомышечные клетки сосудов:

а) преимущественно периферических артерий (индапамид, лидофлазин, фелодипин, нифедипин);

б) преимущественно церебральных сосудов (циннаризин).

Данное подразделение является весьма условным, так как этот препарат и этот тропизм весьма относителен, зависит от концентрации препаратов и индивидуальных реакций функциональных систем организма (В. Г. Кукес, А. Г. Рудаков, В. Р. Цулая, 1987).

В настоящее время интенсивно изучаются также вопросы взаимодействия АК с другими лекарственными препаратами. Установлено, что верапамил можно использовать в комбинации с нитратами, диуретиками, но его нельзя сочетать с в-адреноблокаторами. Препараты дигидропиридина, в частности коринфар можно сочетать с нитратами, диуретиками, в-адреноблокаторами (Л. И. Ольбинская, П. Ф. Литвицкий, 1986; Dargie, 1986). Отмечается, что верапамил может увеличивать концентрацию дигоксина, пропранолола, метопролола в крови и не влияет на концентрацию хинидина.

Нифедипины в меньшей степени, чем верапамил, увеличивают концентрацию дигоксина, не влияют на содержание пропранолола и метопролола, но снижают концентрацию хинидина в плазме крови.

Препараты дилтиазема влияют на концентрацию указанных препаратов в плазме крови аналогично верапамилу, но степень этого влияния примерно в 3 раза меньше.

Многие вопросы, связанные с использованием АК, недостаточно изучены, особенно вопросы длительного применения, отдаленные результаты, их влияние при профилактическом применении.

12.1. Антагонисты кальция и гипертензивные состояния при беременности. Роль ионов кальция в профилактике и лечении артериальной гипертензии.

На большом клиническом материале установлена четкая корреляция: между содержанием Са в плазме и величинами систолического и диастолического давления, а также между артериальным давлением и количеством экскретируемого с мочой Са (Kesteloot, Geboers, 1982). Эти данные указывают на возможное гипертензивное действие повышенной концентрации внеклеточного кальция (Ю. М. Држевецкий, 1991). Прежде всего обращает на себя внимание взаимосвязь Са и сокращения гладкой мускулатуры резистивных сосудов. В состоянии покоя концентрация ионов Ca^{2+} в миоцитах составляет всего 10^{-8} — 10^{-7} М, что на 4 порядка ниже, чем во внеклеточной среде. При сокращении она повышается до 10^{-5} . Вхождение Ca^{2+} в гладкомышечную клетку происходит пассивно в силу разности концентраций внеклеточного и внутриклеточного Ca^{2+} . В проникновении Ca^{2+} через плазматическую мембрану гладкомышечных клеток играют большую роль многочисленные микровезикулы, занимающие около 50% ее поверхности. Непосредственный транспорт Ca^{2+} осуществляется через кальциевые каналы. Предполагается наличие 3 типов таких каналов: быстрые,

медленные потенциалзависимые и хемочувствительные потенциалнезависимые. Каналы открываются (активируются) в ответ на воздействие медиаторов или физиологически активных веществ, обладающих деполяризующим свойством. Для кальциевых каналов гладких мышц характерно преимущественно более медленное активирование и инактивирование, чем для натриевых каналов. Именно поэтому их называют «медленными». Ca^{2+} , проникающий через каналы в миоплазму, диффундирует к миофибриллам и вызывает их сокращение. Таким образом, ток Ca^{2+} по кальциевым каналам плазматической мембраны обеспечивает сопряжение возбуждения (действия медиатора) и сокращения. Для сокращения гладких мышц внеклеточный Ca^{2+} имеет большее значение, чем для скелетных мышц (Ю. М. Држевецкий, 1991).

Перед релаксацией гладкой мышцы Ca^{2+} выводится из миоцитов в межклеточное пространство. Этот процесс осуществляется против концентрационного градиента с помощью Na^+ — Ca^{2+} -обменника и кальциевого насоса сарколеммы. Функцию последнего выполняет *кальцийзависимая АТФаза*, а активирует этот фермент белок кальмодулин.

Описанные выше представления о роли Ca^{2+} в тоне гладкой мускулатуры и механизмах его трансмембранного транспорта послужили основанием для предположения о возможном нарушении Ca^{2+} — транспортирующих систем при артериальной гипертензии. Накоплению фактических данных в этом направлении способствовало выведение линии крыс со спонтанной гипертензией, осуществленное японскими учеными К. Окамато и К. Аоки. У этих крыс уже на 2-м месяце жизни формируется стойкая гипертензия, причем эта особенность передается из поколения в поколение, т. е. генетически обусловлена.

При этом, в мембранах эритроцитов как при экспериментальной гипертензии, так и у людей, страдающих гипертонической болезнью, выявлены два дефекта: ускорение вхождения Ca^{2+} из внеклеточной среды и замедление выведения этого катиона вследствие нарушения функции кальциевого насоса. В основе указанных нарушений лежат, по-видимому, изменения свойств белковых молекул мембраны, которые локализуются в области кальциевого насоса. Эти изменения носят универсальный характер, т. е. присущи клеткам разных тканей, в том числе нервной и гладкомышечной. Поэтому они создают предпосылки к развитию артериальной вазоконстрикции и повышению периферического сопротивления (Ю. В. Постнов и др., 1978, 1983). Принципиально важно, что нарушения мембранного транспорта Ca обнаруживаются только при гипертонической болезни. Это дало основание предположить, что в основе гипертонической болезни в отличие от симптоматических гипертензий лежат генетически детерминированные нарушения функции систем транс-

порта катионов в клеточных мембранах, приводящих к повышению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме. При этом, ряд факторов обуславливает центральное звено патогенеза гипертонической болезни: повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} дает толчок действию взаимосвязанных и взаимоподкрепляющих процессов, включая сокращение гладких мышц артериол, усиление выделения катехоламинов надпочечниками, увеличение чувствительности клеток периферических тканей к катехоламинергическим влияниям. На этой основе дополнительно действующие факторы (стрессоры) приводят к реализации гипертонической болезни.

Ведущее значение нарушения трансмембранного транспорта Ca^{2+} в патогенезе гипертонической болезни признается и другими исследователями, хотя рассматриваются и иные механизмы: действие ингибитора АТФазы и натрийуретический гормон гипоталамуса.

Поскольку нарушения трансмембранного транспорта ионов предшествуют манифестации гипертонической болезни, их определение может содействовать выявлению лиц, предрасположенных к этому заболеванию, и принятию необходимых профилактических мер (Ю. В. Постнов, С. Н. Орлов, 1983; А. А. Сюрин и др., 1986).

Особый интерес также представляет взаимосвязь Ca и ренин-ангиотензиновой системы. Все звенья превращения ренина в ангиотензин II (АII) тесно связаны с функцией Ca^{2+} . Первое звено этой цепи — секреция ренина — стимулируется понижением уровня цитоплазматического Ca^{2+} , а увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле тормозит указанный процесс. Первый этап действия АII — связывание его с рецепторами клеточной мембраны — неизменно увеличивает проницаемость ее для Ca^{2+} , усиливает поступление Ca^{2+} в клетки и мобилизацию его внутриклеточных депо. Следовательно, Ca^{2+} служит передатчиком сигнала, необходимого для реализации ответа клетки на АII. Таким образом, важнейшие этапы функционирования ренин-ангиотензиновой системы зависимы от Ca^{2+} . Важное значение имеет открытый недавно пептид семейства кальцитонина — «пептид, зависимый от гена кальцитонина» — состоит из 37 аминокислотных остатков, образуется в наибольшем количестве в С-клетках щитовидной железы. Чтобы вызвать гипотензию у людей достаточно инфузии синтетического пептида в столь малых дозах, в которых не эффективен ни один другой естественный вазодилатор. В связи с этим ставится вопрос о роли этого гормонального фактора в регуляции сосудистого тонуса в норме и при патологии и о возможности его применения в лечении гипертонической болезни (Ю. М. Држевецкий, 1991).

Главной характеристикой первичной гипертензии является повышение периферической резистенции сосудов за счет повы-

шения тонуса гладких мышц сосудов (Folkow 1982; Korner, 1982). Структурные изменения в сосудистой стенке могут усиливать повышение сосудистой резистенции, которое наблюдается во время развития высокого АД, однако эти изменения не схожи ни с началом повышения АД, ни при развитии определенного гемодинамического профиля (Folkow, 1971; Schwartz, 1984). Хорошо установлено, что быстрые изменения в уровнях внутриклеточного ионизированного Ca^{2+} играют центральную роль в регуляции сократительной активности мышечных клеток (Frank, 1980).

Любые условия, связанные с усилением сокращения гладких мышц сосудов, может изменять само по себе уровень внутриклеточного Ca^{2+} , изменяя ответ контрактильного аппарата к Ca^{2+} , или влияют на оба эти эффекта (Morgan, Morgan, 1984). Кроме его роли в сокращении сосудов и гладких мышц сердца, Ca^{2+} есть главный внутриклеточный мессенджер в ответе на надреналин, адреналин, ангиотензин, выделение норадреналина, скорость секреции альдостерона гломерулозными клетками надпочечников и, возможно, выделение ренина из юктагломерулярных клеток (Rasmussen, 1981). Более того, многие вазодилататоры и другие антигипертензивные средства оказывают влияние, вмешиваясь в Ca -зависимые механизмы или уменьшая внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} (Zidek et al, 1982; Gerthoffer et al., 1984; Erne et al., 1984; Grobbel, Waal-Manning 1990).

В клинике внутренних болезней имеются противоречивые данные о роли Ca , которое принимается с пищей или назначаются в виде лекарства на цифры систолического и диастолического АД. Так, в работе Witteman и соавт. (1989) основанной на очень большом количестве наблюдений показано, что относительный риск развития артериальной гипертензии различается при приеме Ca 800 мг/сут и больше по сравнению с приемом Ca в дозе 400 мг/сут и больше. (наблюдения охватывает больше 50000 женщин в США). Belizan и соавт. (1983) первые сообщили о том, что у юных женщин с нормальными цифрами АД при приеме Ca в течение 6—9 недель были низкие цифры АД, а по данным Mc Carron, Morris (1985) снижение АД отмечается лишь после 8 недель применения Ca , хотя его воздействие на АД варьирует в зависимости от индивидуальных свойств пациента.

Поэтому на начальном этапе, при выявлении мембранных нарушений без синдрома артериальной гипертензии, когда редуцированная функция мембраносвязанных ферментов еще обеспечивает необходимое равновесие катионного обмена клетки, представляется наиболее рациональным проведение обычных мероприятий по предотвращению усиления функции симпатической нервной системы. Сюда можно отнести профориентацию и рациональное трудоустройство, ликвидацию и предупрежде-

ние конфликтных ситуаций, назначение седативных средств, курсовое применение антиоксидантов и рациональную диету. (А. А. Сюрин, Ю. И. Кулагин, Е. И. Аникин, 1986).

При обсуждении проблемы о путях профилактики и терапии поздних токсикозов Т. В. Червакова, И. П. Иванов, Е. Я. Твердохлебова (1989) считают, что к числу первоочередных задач относится разработка принципов эффективной поэтапной терапии и рациональной тактики ведения беременности и родов в интересах матери и плода.

Современными методами радионуклидной диагностики состояния центральной гемодинамики у беременных с поздним токсикозом установлено наличие повышенной периферической сопротивляемости, которая находилась в прямой зависимости от степени тяжести и длительности токсикоза (Д. Арnaudов, В. И. Филатов, А. И. Волобуев и др., 1989).

В ряде клинических и экспериментальных работ показано, что прием вместе с пищей определенных доз кальция приводит к снижению артериального давления (Ayachi., 1979; McCarron et al., 1981; Belizan et al., 1983; McCarron, Morris, 1985; Staz-zulo et al., 1986; Cadeyama, Bravo, 1987; Di Petti et al., 1989).

При позднем токсикозе предложены различные методы лечения, которые значительно различаются в разных странах и в различных учреждениях лечебных, однако большинство клиницистов рекомендуют постельный режим и антигипертензивные средства. В частности, для профилактики позднего токсикоза беременных предложены диета с малым содержанием соли, добавление в пищу кальция, магния, цинка, рыбьего жира, малых доз ацетилсалициловой кислоты, дипиридамол (курантил) и другими препаратами (Sibai, 1988). В монографии W. B. Patter-son (1982) дано подробное обоснование роли питания, кальция и/или стресса в возникновении отеков беременных, протеинурии и гипертензии при беременности.

Наиболее обстоятельные и систематические исследования в эксперименте и клинике проведены Belizan, Villar (1980), которые показали в эксперименте на беременных и небеременных крысах связь между содержанием в пище Са и величинами артериального давления. В эпидемиологических исследованиях этих авторов показано, что частота позднего токсикоза зависит от приема с пищей кальция. Как показали авторы в своих эпидемиологических исследованиях, проведенных в развивающихся странах, где нет или имеется незначительная перинатальная помощь беременной частота эклампсии остается очень высокой — 1,59 — 12 случаев на 100 живорожденных, в то время как в Европе и США частота позднего токсикоза очень низкая — 0,5 — 0,9 случаев на 100 живорожденных. Однако, частота эклампсии также была очень низкой, например, в Гватемале и Эфиопии, несмотря на тяжелые социально-экономические условия и не-

значительную перинатальную помощь. Сообщения Belizan, Villar (1980) из Гватемалы показали, что среди бедных слоев населения (392 беременные с потреблением калорий в сутки до 2000) и где пища была с низким содержанием витаминов и белков частота пре- и эклампсии составила лишь 0,6%. Кроме того, среди бедного населения, которые получали сходную пищу, но еще с более низким содержанием калорий (1700/день) и очень плохой перинатальной охраной частота пре- и эклампсии была очень низкой — 0,44%. Схожие данные авторами были получены и в Эфиопии. При этом частота позднего токсикоза, среди 800 беременных, которые поступали в стационар даже без наблюдения и осмотра врача была только 0,75%. Belizan, Villar (1980) установили, что имеется прямая связь между потреблением Са и эклампсией, а также и легкими формами позднего токсикоза беременных. В странах с низким потреблением кальция (240—368 мг/день) имелась *наивысшая* частота эклампсии (1,59—12 случаев на 100 живорожденных), в то время как при *наивысшей* дозе кальция (884—1100 мг/день) отмечена *наименьшая* частота эклампсии (0,4—1 случай на 100 живорожденных). Бедные слои населения Гватемалы, в том числе и беременные принимают большие количества Са в сортах зерновых (tortillas) которые являются постоянным ингредиентом в пище бедного населения (Belizan, Villar 1980). При этом, прием пищи «tortillas» или маисовых лепешек, которые заменяют хлеб, содержат значительное количество кальция — от 787 мг до 1320 мг. Эфиопские женщины также потребляют большие количества Са. Основным источником является его «teff» (мебличка абиссинская), которая содержит аминокислоты, схожие с аминокислотами, содержащимися в яйцах и которые имеют высокие концентрации Са. Поэтому взрослые в день получают с пищей в среднем 1075 мг Са.

Авторы также показали, что в популяции женщин с высоким содержанием Са имелись низкие цифры АД, а у животных в эксперименте с ограниченным содержанием Са развивалась гипертензия, которая возвращалась к нормальным цифрам после добавления в пищу Са.

В монографии W. V. Patterson (1982) было показано, что в первой половине беременности недостаточное питание или стресс приводит к перерождению плаценты и недостатку прогестерона, а недостаток Са в первой половине беременности играет ведущую роль в дисфункции плаценты и ее патологических изменений, за счет выделения в большом количестве тропных гормонов, которые вызывают образование чрезмерных количеств сАМФ, что приводит к гиперхолестеринемии и выбросу ренин-ангиотензина.

Таким образом, высокое содержание Са предохраняет бе-

ременную от развития позднего токсикоза беременных, несмотря на другие этиологические факторы.

Установлено, что к известным этиологическим факторам при позднем токсикозе беременных являются: недостаточное питание, предшествующие заболевания, патологический стресс.

Важное значение приобретает нормальный транспорт кальция при беременности, который в свою очередь требует Са-зависимых рецепторов белка, кальмодулина.

Когда в первой половине беременности цАМФ в плазме крови повышается выше нормы, а также в моче и амниотической жидкости, то поздней токсикоз беременных развивается задолго до окончания беременности, а чрезмерное повышение цАМФ приводит к чрезмерному образованию ренина.

Гиперхолестеринемия приводит к образованию холестерина, который вызывает изменения в больших и малых сосудах плаценты по типу эндартериита, а чрезмерное образование ангиотензина приводит к спастическим васкулитам. Все это в конечном итоге приводит к дегенерации ворсинок с/без образованием инфарктов плаценты и дефицитом прогестерона.

Во второй половине беременности наступает истощение кортизола и цАМФ. При этом низкое содержание Са в диете приводит к гипокальциемии. Эта гипокальциемия приводит к задержке натрия, что приводит в действие альдостерон.

Одновременно гипокальциемия повышает чувствительность нервов и мышечных клеток, что клинически проявляется в генерализованном спазме и судорогах. В почках образуются низкие концентрации ренин-ангиотензина и альдостерона при позднем токсикозе беременных. Спастические васкулиты вызывают образование тромбов в спиральных маточных и плацентарных артериях, образуются инфаркты плаценты и недостаточность прогестерона.

В докладе Научной группы ВОЗ по первичной профилактике эссенциальной гипертензии (ВОЗ, Женева, 1985, серия технических докладов 686) указывается, что необходимы дальнейшие исследования АД в зависимости от потребления натрия, кальция, магния, и, возможно, других пищевых ингредиентов. Недавно было показано, что АД может быть связано с потреблением кальция (Kesteloot, Geboergs, 1982). В этой области необходимы дальнейшие исследования.

Существенное значение имеет, вероятно, длительность применения Са для получения гипотензивного эффекта — от 6 до 9 недель по данным Belizan и соавт. (1983), а по данным McCarron, Morris (1985) считают, что после 8 недель приема Са отмечается терапевтический эффект.

Дозы для получения необходимого терапевтического эффекта значительно варьируют. Так, в работе Belizan и соавт. (1983) рекомендуется прием Са в дозе 2 г, при этом диастолическое

артериальное давление было существенно ниже у беременных — на 8 мм рт. ст. ($p < 0,01$), в то же время не отмечено эффекта при применении 1 г Са. Nowson, Morgan (1986) наибольший терапевтический эффект отметили при приеме кальция внутрь от 400 до 800 мг. Большинство исследователей рекомендуют дозы Са 1000 мг/день и выше.

Артериальное давление при даче Са по данным McCarron, Morris (1985), Johnson и соавт. (1986) было более низким у людей при наличии артериальной гипертензии и не изменялось у нормотензивных субъектов. Другие авторы не выявили такой закономерности при приеме Са внутрь. Не выявлено влияния массы тела на величины АД при приеме Са внутрь.

Прием Са при беременности. Как уже указывалось, Belizan, Villar (1980) высказали гипотезу о возможной связи между потреблением Са и артериальной гипертензией, возникшей во время беременности. После этого было проведено экспериментальное исследование на беременных животных и установлено, что добавка к пище Са снижает АД.

При рандомизированном исследовании в Эквадоре авторами было показано, что частота артериальной гипертензии у беременных, получавших 2 г Са в день была равна 6,5%, при лечении и плацебо — 28,2%. В другой группе беременных установлено, что частота развития артериальной гипертензии при добавлении Са в тех же дозах была на 4,5% меньше. В другой работе эти же авторы (Repke, Villar, Anderson et al., 1989) у 34 беременных применили 1,5 г Са ежедневно и показали, что под влиянием кальция наступает ряд изменений биохимических показателей в организме беременной, которые благоприятно сказываются на частоте возникновения позднего токсикоза (повышается экскреция кальция с мочой и в сыворотке крови магния). По мнению Belizan и соавт. (1988) механизм благоприятного действия Са связан с тем, что внутриклеточное содержание Са в гладкой мускулатуре приводит к уменьшению склонности к спазму стенок сосудов. Концентрация Са в мышцах повышается при увеличении содержания его в пище. Villar и соавт. (1983, 1985, 1987) показали, что при приеме 1,5 г кальция у 52 здоровых беременных каждый день приводит к снижению систолического и диастолического АД на 4—5 мм рт. ст. При этом в III триместре беременности выявлена зависимость между дозой Са и эффектом на АД.

Таким образом, ряд авторов установили, что у здоровых беременных (Villar et al., 1983, 1985), у небеременных женщин (Ackey et al., 1983; McCarron et al., 1982; Belizan et al., 1983), при артериальной гипертензии (McCarron et al., 1985), а также у беременных и небеременных животных (Ayachi, 1979; Belizan et al., 1981) прием Са приводит к снижению АД. Повы-

шение дозы Са до 1,5 г/сут уменьшает АД в III триместре беременности.

Имеются и другие работы в которых также показано, что прием Са у 36 беременных при физиологическом течении беременности в дозе 2 г в течение 2-х недель выявили снижение АД в конце второй недели приема внутрь Са по сравнению с 45 беременными контрольной группы. При этом уровни кальциемии существенно не отличались в обеих группах (Comino-Deigado, 1985).

Существенно при этом заметить, что, комплекс Са-кальмодулин *in vitro* с АК активно взаимодействуют (Landers, Becker, Wong, 1989) и предохраняют их взаимодействие с органом — мишенью — энзимами. Так, например, Са²⁺, который действует на активность различных ферментов, может вызывать также и секрецию инсулина (Wollheim, Praling, 1988). Как установлено, Са играет важную роль в сокращении миокарда и сосудистой резистентности. Изменения в крови уровня Са изменяет сосудистый тонус Drop, Schneidegger, 1980 (сокращение миокарда); Lang et al., 1988) и АД (Marone et al., 1980) Повышение уровня Са в крови увеличивает экскрецию Na (Suki et al., 1969) и может стимулировать симпатическую нервную систему (Maron et al., 1980; Camper, 1986).

Атриальный натрийдиуретический пептид (ANP) играет физиологическую роль в регуляции баланса Na и АД (Weidmann et al., 1988). Wendy, Tunny, Klemm и соавт. (1990) изучили влияние у нормальных здоровых субъектов в субпрессорной дозе повышение уровня Са в крови на концентрацию ANP. Инфузия Са прогрессивно увеличивала концентрацию в сыворотке крови ионизированного Са и концентрацию общего Са существенно, но без изменения среднего АД и ЧСС. В плазме концентрации кальция повышались существенно в первые 5 мин и повышалась в дальнейшем на 40% в течение еще 15 мин и оставалась на этом уровне в течение 60 мин. Экскреция Na повышалась на 140% во время инфузии кальция. Са может оказать влияние на секреторную и контрактильную функцию атриального миоцита.

Поэтому, АК могут, например, оказывать побочные эффекты в виде покраснения, отечности тканей, головной боли, чувство дрожи, тошноты, постуральной гипотензии (Krebs, 1983; Yagil et al., 1987; Ram, Featherston, 1988).

В то же время в работе Gertner и соавт. (1986) показано, что при беременности имеется повышенная абсорбция Са в кишечнике, которая зависит от уровня циркулирующего в крови 1,25-дигидрокси витамина Д, уровень последнего повышается при беременности. Поэтому при беременности имеется гиперабсорбация Са в кишечнике. Ежедневная экскреция Са в моче у лиц, которые получали Са внутрь была вдвое больше по срав-

нению с небеременными женщинами. Поэтому авторы сомневаются в целесообразности приема здоровыми беременными Са внутрь с нормальной диетой. При этом кальциурия может привести к образованию мочевых камней и образованию запоров. В тех случаях, когда Са не назначали, экскреция Са с мочой была нормальной.

В сыворотке крови уровни Са остаются нормальными в течение беременности. При этом существенно заметить, что в процессе физиологической беременности АД снижается во II триместре беременности и затем прогрессивно повышается (MacSillivray, 1969; Moutquin et al., 1985); в положении на спине систолическое и диастолическое АД приблизительно на 10 мм рт. ст. выше, чем в положении на боку (Wickman et al., 1984); частота артериальной гипертензии при беременности в популяции составляет в среднем около 10%.

В одной из последних работ Repke, Villar, Anderson и соавт. (1989) сделали попытку объяснить механизм действия приема Са на АД при беременности. Установлено, что уровни магния в сыворотке крови статистически выше в группе леченных Са при доношенной беременности. Роль дивалентных катионов, особенно ионов магния, особенно при артериальной гипертензии установлена в последние годы (Resnik et al., 1983), при этом введение серноокислой магнезии может контролировать гипертензию через воздействие на сосудистый тонус (Altura, Altura, 1981).

Длительное введение Са может изменять гомеостаз и как результат — повышение в сыворотке крови уровней ионов магния. Можно проследить две взаимосвязи между Са и Mg — чрезмерные уровни ионов Mg могут угнетать абсорбцию Са, но не путем *vice versa*, а Са и Mg могут конкурировать с почечной канальцевой реабсорбцией. С учетом этих данных, уровни ионов магния в моче имеют тенденцию к снижению в Са группе, с отсутствием изменений в контрольной группе. Repke и соавт. (1989), также как и Gertner и соавт. (1986), Grabbel, Hofman (1986) установили при применении Са внутрь существенное повышение экскреции Са с мочой. Гипотензивный эффект Са при приеме его внутрь связан с высоким уровнем экскреции Са с мочой.

Напротив, показана связь между гипокальциурией и преэклампсией (В. В. Абрамченко и др., 1987; Taufield et al., 1987). Очень важно отметить, что временный прием Са и отсутствие изменений рН мочи и гиперкальциурия не приводит к образованию мочевых камней. Прием внутрь Са, возможно, через уменьшение выделения паратгормона, повышение уровня ионов магния и снижения активности ренина могут предохранять беременную от развития артериальной гипертензии (Villar et al., 1985). Авторы полагают, что прием Са уменьшает выделение паратгормона и,

Таким образом, низкие уровни внутриклеточного Ca^{2+} свободного приводят к релаксации стенок сосудов (Belizan et al., 1988). Эти исследования показывают незначительное уменьшение уровней паратгормона, в то время как в группе с плацебо имело место повышение уровней паратгормона. Установлена четкая корреляция между активностью в плазме крови ренина и паратгормоном. Установлено, в частности, что ренин-ангиотензин — альдостероновая система и паратгормон могут быть связаны, главным образом, с гипертензивными состояниями (Brin-
gop et al., 1975). Таким образом, возможно, что АД-гипотензивный эффект Са может быть опосредован через взаимодействие паратгормона и уровнем активности в плазме крови ренина. Кроме того, изменения в Са — Mg метаболизме рефлекторно повышается экскреция Са с мочой и повышение уровня Mg в сыворотке крови приводит к снижению АД (Belizan, Villar, 1980, 1981, 1983а, б, 1987, 1989). Таким образом, авторы заключают, что прием Са при беременности существенно уменьшает АД у беременных (Villar et al., 1987). При этом низкие уровни ионизированного Са установлены у небеременных женщин с артериальной гипертензией (McCanson, 1982), а изучение метаболизма Са у беременных с эссенциальной гипертензией обнаружили низкие уровни ионизированного Са и паратгормона и высокие уровни фосфора по сравнению с контролем (Vagner et al., 1983). Другие исследователи, однако, не обнаружили различий в содержании общего и ионизированного Са и фосфора при острых или хронических артериальных гипертензиях при беременности (Richards et al., 1984). При этом симпатическая гипокальциемия у беременных бывает редко (Eisenbul et al., 1976), возможно, за счет того, что отчетливо повышается уровень паратгормона) Cruikshank et al., 1979).

В этой связи большой интерес представляет работа японских ученых Kawasaki, Matsui, Ito и соавт. (1987), которые в экспериментах на беременных крысах изучили эффект добавления в пищу животным Са на сосудистую чувствительность в ответ на введение ангиотензина II. При этом были две группы животных, получавших обогащенную Са пищу (3%) и бедную Са пищу (0,02%). Прием Са осуществлялся с 6 до 19-го дня беременности. Регистрировали среднее АД в бедренной артерии на 6, 13 и 19-й день беременности после внутривенного введения ангиотензина II. Установлено, что на 13-й день беременности сосудистая чувствительность к ангиотензину II в группе животных, получавших обогащенную Са пищу (3%) была существенно угнетена ($p < 0,02$), чем в группе животных, получавших пищу с малым содержанием Са (0,02%). АД оставалось одинаковым в обеих группах животных.

На 19-й день беременности среднее АД в первой группе было существенно ниже ($p < 0,05$), чем во второй группе, бедной

Са. С другой стороны, не было уже выявлено существенного различия в сосудистой чувствительности на 19-й день беременности. Существенно также отметить, что в обогащенной Са пище в сыворотке крови концентрация Са была существенно выше, а неорганические фосфаты в моче были ниже, чем в бедной Са пище на 13-й и 19-й день беременности. Таким образом, введение внутрь Са уменьшает сосудистую чувствительность к АП и снижение АД как у беременных животных, так и у беременных женщин.

В другой работе этих же японских авторов (Matsui, Kawasaki, Ito, 1987) был показан профилактический эффект приема Са у беременных с высоким риском развития позднего токсикоза беременных. С этой целью беременные получали свыше 600 мг Са — L-аспартата (156 элементарного Са) в день с 18 нед беременности до начала родовой деятельности. Частота позднего токсикоза беременных в группе с Са была 9,3%, это существенно ниже, чем в контрольной группе — 28,6% ($p < 0,02$). Кроме того, не было позднего токсикоза у первородящих с высоким риском развития позднего токсикоза беременных против 35,4% позднего токсикоза (35/99). Не выявлено побочных эффектов при приеме Са.

12.2. Антагонисты кальция и простагландины

В некоторых современных клинических исследованиях А. Ю. Рунихин, А. А. Некрасова, Ю. В. Левицкий, Г. Г. Арабидзе (1990) изучено содержание простагландинов (ПГ) в моче у больных с артериальной гипертонией доброкачественного и злокачественного течения.

В клинических и экспериментальных работах показано, что ПГЕ₂ снижает системное АД (А. Ю. Рунихин и др., 1986; McGift, 1981; Thaysen et al., 1984); непосредственно расширяет мелкие артерии в различных органах (McGift, 1981; Cupples et al., 1988), ингибирует действие прессорных гормонов (McGift, 1981; Pelayo, 1988), улучшает кровоснабжение головного мозга (А. Ю. Рунихин и др., 1986; Armstead et al., 1988), почек, печени, конечностей (А. В. Покровский и др., 1984; McGift, 1981), повышает гломерулярную фильтрацию, клиренс креатинина (Vanrenterghem et al., 1988), уменьшает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах и увеличивает их экскрецию (McGift, 1981), снижает исходно повышенную способность тромбоцитов к агрегации (А. Ю. Рунихин и др., 1986), улучшает микроциркуляцию (Pelayo, 1988), увеличивает оксигенацию крови (Thaysen et al., 1981), приводит к рассасыванию свежих ишемических очагов на глазном дне и уменьшает количество свежих геморрагий в сетчатке глаза (McGift, 1981). Jobst, Fuchs, Revemeiern (1981) в экспериментах на кроликах изучили АД

после внутривенного и внутриартериального введения высоких доз (20 мкг/кг) ПГЕ₁ и ПГЕ₂. Отмечено снижение АД, которое начиналось и достигало максимальных величин через 6—11 с и восстановилось на 10 мин. При этом, ПГЕ₁ сильнее, чем ПГЕ₂ оказывает гипотензивный эффект.

ПГФ_{2a}, напротив, повышает системное артериальное давление и АД в легочной артерии, уменьшает насыщение крови кислородом (Thayssen et al., 1981), снижает кровоток в органах, непосредственно повышает тонус сосудов головного мозга, почек, сердца, кишечника (Toda et al., 1981; Graser et al., 1987), потенцирует вазоконстрикторное действие прессорных гормонов (McGift, 1981).

ПГФ_{2a} и ПГЕ₂ увеличивает натрийурез и диурез (Stier et al., 1987). А. Ю. Рунихин и соавт. (1990) отметили прогрессирующее снижение экскреции с мочой Е₂, повышение экскреции Ф_{2a} и тем самым резкое увеличение коэффициента ПГФ_{2a}/ПГЕ₂, что может способствовать сужению резистивных сосудов, повышению АД, ухудшению кровоснабжения органов, повышению способности тромбоцитов к агрегации, ухудшению микроциркуляции.

Центральные эффекты ПГФ_{2a} и D₂ на сердечно-сосудистую систему у крыс, по данным Bgus, Nerman (1981), реализуется при участии неповрежденных серотонинергических нейронов ЦНС, но не ПГД₂. В работе Taube и соавт. (1981) была изучена корреляция между изменениями АД и синтезом ПГ, вызываемая введением антигипертензивных средств нормотензивным и гипертензивным животным. Так, снижение синтеза ПГФ_{2a} и отношения Ф_{2a}/Е₂ приводит к развитию гипотензии, которая у гипертензивных животных может быть также связана и с усилением синтеза ПГІ₂ в артериях. В этой связи представляет интерес клиничко-физиологическое исследование Silberbauer, Sinzinger (1981), в которой осуществлялась инфузия простаглицлина (ПГІ₂) добровольцам и изучалось его влияние на содержание гормонов и функцию сердечно-сосудистой системы. ПГІ₂ вводился внутривенно в дозе 15 нг в течение 30 минут. Установлено повышение в плазме активности ренина и ангиотензина II соответственно на 170% и 126% и увеличение лютеинизирующего гормона и пролактина. При введении ПГІ₂ отмечено появление гиперемии лица, шеи, ладоней и ступней и тахикардия. Систолическое АД у ряда добровольцев снижалось, у других — было без изменений, а диастолическое АД — снижалось. При этом через 30 мин после его введения появлялось чувство пульсации в области головы, головной боли и чувство тепла в организме.

Как известно, стимуляция адренергических нервов или введение норадреналина увеличивает синтез ПГ в ряде органов, в частности, почек (McGift, 1981; Cooper, Malik, 1984, 1985). Cooper, Malik (1985) показали, что норадреналин не вызывает

почечную вазоконстрикцию через механизм воздействия на β -адренергическую и интраклеточную Ca^{2+} кальмодулин.

Влияние антагонистов кальция на биосинтез простагландинов.

Имеются единичные экспериментальные исследования о влиянии антиангинальных средств на биосинтез ПГ и тромбксана A_2 в легких, селезенке и аорте крыс *in vitro* (Rönicke, Förster, 1981). Авторы показали, что верапамил угнетал (в концентрации 0,75 мМ) в гомогенатах легких и селезенке образование TXA_2 , но не в аорте, т. е. оказывает неодинаковое влияние на синтез ПГ в различных органах. В работе Kai, Ho, Ogawa, Ehomoto (1981) изучено в эксперименте на наркотизированных собаках влияние АК на концентрацию ПГ и тромбксана в плазме крови и периферическую гемодинамику.

Внутривенно вводились наркотизированным собакам нитрендипин (20 мкг/кг/мин), верапамил (80 мкг/кг/мин), нифедипин (4 мкг/кг/мин). Изучено АД, сосудистое сопротивление в бедренной артерии и радиоиммунологическим методом определялось содержание ПГЕ₁, ПГФ_{2а} и 6-кето-ПГФ_{1а} и TXB_2 . АК снижали АД, сосудистое сопротивление, но не влияли при этом на кровоток в бедренной артерии и на содержание TXB_2 .

Верапамил повышал в плазме крови концентрации ПГЕ₁ с 56 ± 14 до 87 ± 33 нг/мл, 6-кето-ПГФ_{1а} с 214 ± 44 до 500 ± 140 нг/мл, и ПГФ₂ со 127 ± 35 до 238 ± 61 нг/мл.

Нитрендипин и нифедипин не влияли на уровень ПГ в плазме крови. При предварительном внутривенном введении индометацина (5 мг/кг) влияние верапамила на уровень ПГ значительно ослаблялось. Таким образом, ПГ принимают участие в механизмах действия верапамила на регуляцию периферической гемодинамики.

Эти экспериментальные и клинические данные имеют большое значение для акушерской практики как у нормотензивных беременных, так и при гипертензивных состояниях при беременности, а также в родах и после родов при отдельном и сочетанном применении АК и ПГ.

В ряде современных исследований (Ventura, 1988 и др.) показано, что все маточные сегменты обладают регулярной и последовательной спонтанной активностью, продолжительностью до 5 ч. Все 3 ПГ серии E_1 , I_2 и $\text{F}_{2а}$ повышают силу и частоту сокращений матки. При этом минимальная доза, необходимая для стимуляции маточной полосы для ПГЕ₁ и ПГФ_{2а} была 2 нг/мл и для простаглицлина (ПГ₁₂) — 20 нг/мл. Существенно отметить, что не выявлено тахифилаксии (частых и малых беспорядочных сокращений) при постоянной дозе ПГ или двойной дозе ПГ.

Jmalzumt и соавт. (1987) изучили изменения концентраций в плазме крови окситоцина, цАМФ и цГМФ в течение физиоло-

гических родов и родов, индуцированных окситоцином и ПГ. Авторы установили, что уровни окситоцина в плазме крови при физиологических родах были значительно выше во II периоде родов. При индуцированных родах экзогенным окситоцином, уровень окситоцина в плазме крови увеличивался по мере развития родов, отражая действие экзогенного окситоцина. Уровень эндогенного окситоцина в плазме крови при индукции родов ПГФ_{2α} был в пределах 5—19 нг/мл, а при индукции родов ПГЕ₂ или сочетанием ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} был ниже 7 нг/мл.

Уровни в плазме крови цАМФ увеличивались по мере развития родов во всех группах рожениц и были наибольшими во II периоде родов. В то же время, уровни в плазме крови цГМФ у рожениц, у которых роды были индуцированы окситоцином, увеличились лишь в начале родов, и в других группах, индуцированных ПГ не увеличились в процессе родов или увеличивались в конце родов. Эти работы дают основание полагать, что экзогенные ПГ могут подавлять секрецию эндогенного окситоцина, а цАМФ может принимать участие в процессе физиологических родов и индуцированных родов, а цГМФ может играть важную роль в родах, вызванных окситоцином. Авторы также изучили эффекты ПГ серии Е₁, Е₂ и Ф_{2α} на образование циклической АМФ в ткани плаценты человека. Это важно для выяснения роли плаценты в возникновении родовой деятельности. Эффект действия ПГ на образование цАМФ изучался в фетальной мембране, хорионе и децидуа до и после начала родовой деятельности (при плановой операции кесарева сечения и после физиологических родов). Каждый компонент плаценты был отделен вручную и диспергированные клетки были приготовлены с использованием коллагеназы.

Установлено, что в фетальной мембране до начала родов цАМФ увеличилось на $23,9 \text{ пмоль} \cdot 10^{-5}$ клеток при добавлении ПГЕ₁.

В хорионе до и после родов образование цАМФ не изменилось под влиянием ПГ. В децидуа рост цАМФ наблюдался при добавлении ПГЕ₁/104,8 · 10^{-5} · клеток до начала родовой деятельности · и 83,2 пмоль · 10^{-5} клеток после родов, а ПГЕ₂/ (42,5 пмоль · 10^{-5} клеток до родов) и 59,1 пмоль · 10^{-5} клеток после родов, но не изменилось под действием ПГФ_{2α}.

Итак, стимулирование образования цАМФ с помощью ПГ ясно продемонстрировано только в децидуа, независимо от наличия родовой деятельности.

В то же время Nikato, Kato (1987) показали стимуляционный эффект амниотической жидкости на образование ПГ в плаценте, что может быть связано с повышением концентрации внутриклеточного кальция. Авторы производили забор амниотической жидкости во время плановой операции кесарева сечения

(без родовой деятельности), стимулированного синтезом ПГФ_{2α} в плацентарной ткани человека *in vitro*.

Для исследования роли Ca²⁺ в амниотической жидкости, стимулирующей производство ПГФ_{2α} в плаценте человека, авторы применили большое количество лекарств; Ca²⁺ — ионофор; А 23187, Ca²⁺ — блокатор канала, верапамил, нифедипин и нитроглицерин, а также внутриклеточный АК:ТМВ8. Добавление ионофора А-23187 вызывает заметное повышение основного производства ПГФ_{2α}. Однако ионофор А-23187 не проявил эффекта по усилению стимулированного амниотической жидкостью производства ПГФ_{2α}. Стимулированное амниотической жидкостью производство ПГФ_{2α} значительно уменьшилось при введении ЕЗГА, который лишь слегка уменьшил основанное производство ПГФ_{2α}.

Более того, АК значительно тормозили стимулированное амниотической жидкостью производство ПГФ_{2α} и эти препараты не оказали никакого эффекта на основное производство ПГФ_{2α}. ТМВ8 также подавлял стимулированное амниотической жидкостью производство ПГФ_{2α}, а ТМВ8 слабо уменьшал основное производство ПГФ_{2α}.

Таким образом, все полученные результаты дают основание полагать, что стимулированное амниотической жидкостью производство ПГФ_{2α} может быть опосредовано через увеличение уровня внутриклеточного Ca²⁺ через приток внеклеточного Ca²⁺ и выход Ca²⁺ из внутриклеточных запасов Ca²⁺.

В мировой литературе имеются единичные сообщения об активности аденилатциклазы в миометрии человека при беременности и в родах (Е. В. Омельянюк, 1988, 1939; В. В. Абрамченко и др., 1989, 1990, 1991; Litime et al., 1939). Так, Litime и соавт. (1989) показали исчезновение β-адренергического ответа аденилатциклазы в миометрии человека в конце беременности. Изопротеренол, адреналин и норадреналин не влияли на активность аденилатциклазы миометрия, полученного на 39—40-й недели беременности у женщин во время кесарева сечения. В то же время перед родами на 32—35-й неделе беременности изопротеренол повышал активность аденилатциклазы во фракциях мембран из обоих слоев миометрия.

Во время родов базальная активность аденилатциклазы была выше, чем перед ними, и при обоих сроках беременности активность АЦ во внутреннем слое миометрия была выше, чем в наружном слое. Гуанил-5-имидодифосфат (10⁻⁷—10⁻⁴ моль) на 39—40-й неделе беременности повышал активность АЦ, но в этот период реакции АЦ была ниже, чем в более ранние сроки беременности.

Авторы считают, что потеря β-адренергической стимуляции АЦ миометрия в конце беременности обусловлена нарушением сопряжения между рецепторами и каталитической единицей.

Изменение реакции на катехоламины может играть роль в индукции родов у человека.

Антагонисты кальция и гипертензивные состояния при беременности

При анализе достоинств и недостатков гипотензивных лекарственных средств Г. Н. Мурнеген (1985) считает, что если выявляется эссенциальная гипертензия, то показания к ее лечению основываются главным образом на требованиях профилактики материнских осложнений. К лечению следует прибегать в случаях, когда диастолическое давление до беременности превышает 110 мм рт. ст., так как этот уровень близок к пределу, при котором начинаются сосудистые повреждения (Redman, 1980).

Безопасным и эффективным средством лечения гипертензии при беременности, как было показано, является метилдофа в дозе до 3 г/сут. Однако этот препарат оказался неэффективным для предотвращения развития преэклампсии (Redman et al., 1977). Если метилдофа без других препаратов не снижает АД, то добавление гидралазина обычно оказывает положительное действие, так как этот препарат снижает сосудистое сопротивление путем непосредственного воздействия на периферические артерии.

Безопасность всех других гипотензивных препаратов во время беременности еще не установлена. Не доказана и польза от лечения легких и умеренных форм гипертензии, при которых систолическое давление колеблется от 140 до 170 мм рт. ст., а диастолическое давление находится в пределах от 90 до 110 мм рт. ст. (В. М. J., 1930). У этих больных наибольшую опасность для плода представляет развитие преэклампсии, при отсутствии которой перинатальная смертность не превышает среднюю величину (Chamberlain et al., 1978).

Прием диуретиков во время беременности свидетельствует о том, что их использование целесообразно только для лечения сердечной недостаточности. При преэклампсии, а также и в меньшей степени при других формах гипертензии, эссенциальной гипертензии уменьшается внутрисосудистый объем крови и может нарушаться кровоснабжение плаценты.

Применение диуретиков при беременности в этих случаях не представляется целесообразным из-за влияния их на выведение натрия и возможных изменений сосудистого тонуса. В настоящее время существуют убедительные данные, что применение диуретиков способствует нарушению внутриутробного развития плода (Arias, Zamora, 1979; Wilson, Matzke, 1981; Г. Н. Мурнеген, 1985).

В работах Sibai, Villar, Bray (1989), Sibai (1990), Madden, Owen, Hauth, (1990) считают, что патогенез судорог при эклампсии не известен. Обзор мировой литературы показывает, что идеальным средством в профилактике и контроле судорог является сульфат магния. Парентеральное введение магния сульфата является методом выбора при лечении экламптических судорог. Эффективность и безопасность препарата показана уже на протяжении 60 лет.

Недавно в ряде стран фенитоин был рекомендован как альтернатива магнию сульфата. Существуют довольно противоречивые мнения о показаниях, способах введения и эффективности магния сульфата. В ряде стран редко или вообще не используется магния сульфат, например, в Англии (Lewis et al., 1980), в Швеции (Lindberg, Sandstrom, 1981), Австралии (Trudinger, Parik, 1982). Некоторые врачи используют его в качестве противосудорожного лекарства в неврологии (Donaldson, 1936; Kaplan et al., 1988). Впервые магния сульфат был применен в 1906 г. в Германии Ногн для профилактики судорог при беременности, который вводил его интратекально. Спустя 20 лет его применил в США (Лос-Анджелес) Lagard в виде внутривенных инъекций и Dorsett — внутримышечно.

За границей наибольшей популярностью пользуются схемы Pritchard и Zuspan (1965, 1966), в виде внутримышечных инъекций (Pritchard, 1965) и постоянной внутривенной инфузии (Zuspan 1966).

Sibai и соавт. (1984) провели сравнительную оценку магния сульфата при внутривенном и внутримышечном введении и установили, что поддерживающая доза препарата при внутривенном введении должна составлять 2 г/час, а основная доза — 6 г. Молекулярная масса магния сульфата составляет 246 и 1 г этой соли содержит 98 мг элементарного магния (10% этого вещества).

При внутривенном введении основной дозы магния сульфата 4—6 г его концентрация в плазме крови составляет 5—9 мг/дл и затем снижается до приблизительно 3—4 мг/дл в течение 60 мин. В течение 90 мин приблизительно 50% магния сульфата, введенного в организм, абсорбируется костной тканью и другими клетками организма и спустя 4 ч приблизительно 50% вводимой дозы экскретируется мочой.

Постоянное внутривенное введение магния сульфата в поддерживающей дозе 2 г/дл соответствуют в плазме крови магния сульфата 4—8 мг/дл — эти уровни рассматриваются как терапевтические на основе клинических наблюдений.

При наличии олигурии или почечной недостаточности поддерживающая доза должна быть уменьшена или необходимо вводить препарат более длительно для профилактики возможной токсичности магния сульфата. Первый признак токсическо-

го воздействия магния сульфата — это обычно потеря коленного рефлекса, которое проявляется при уровне в плазме крови препарата 9—12 мг/дл. Поэтому поддерживающую дозу нельзя давать при отсутствии коленного рефлекса. Ранними признаками токсичности магния сульфата является тошнота, чувство жара, дрожь, сонливость, двоение (диплопия) в глазах, слабость и др. Мышечный паралич и остановка дыхания развиваются при уровне магния сульфата в плазме крови 15—17 мг/дл., а остановка сердца при 30—35 мг/дл (McGubbin et al., 1981). Важно иметь 1 ампулу (1 г) глюконата кальция как антидота. При кардиореспираторной остановке (сердца, дыхания) показана немедленная интубация и др. реанимационные мероприятия.

В то же время механизм магния сульфата в отношении профилактики и лечения экламптических судорог неизвестен. Некоторые авторы полагают, что это связано за счет периферической нейро-мышечной блокады или центрального эффекта (Sibai et al., 1984).

Терапевтические эффекты магния сульфата можно суммировать следующим образом:

- улучшение симптоматики пре- и эклампсии,
- вазодилатация сосудистого русла,
- повышение кровотока в матке,
- повышение почечного кровотока,
- повышение выделения эндотелиальными клетками простаглицина,
- снижение активности ренина в плазме крови,
- снижение уровней ангиотензин-конвертирующего фермента,
- ослабление сосудистого ответа на прессорные субстанции,
- дилатация бронхов,
- уменьшение агрегации тромбоцитов,

Из побочных эффектов ряд авторов отмечают:

- снижение маточной активности и пролонгированные роды,
- снижение вариабельности по данным кардиотокографии базальной частоты сердечных сокращений плода,
- патологическая кровопотеря после родов через естественные родовые пути,
- неонатальная нейромышечная и респираторная депрессия,
- низкие оценки по шкале Апгар.

В этом отношении существенно отметить, что многие наблюдения не подтверждены обстоятельными клиническими исследованиями по сравнению с контрольной группой. Так, некоторое улучшение в состоянии плода (повышение маточного кровотока и повышение образования простаглицина) рассматривается как благоприятные факторы, а по мнению других авторов — как вредные эффекты. Так, например, имеются два сообщения о снижении вариабельности ЧСС плода и маточной активности. Другие авторы отметили повышение вариабельности кривой или ле

отмечено никакого эффекта. В общем имеется лишь временное снижение маточной активности во время инфузии внутривенной магнезия сульфата. Имеющиеся ряд сообщений о низких оценках по шкале Апгар, дыхательной депрессии, гипорефлексии, гипокальциемии у новорожденных при внутривенном введении магнезия сульфата наблюдались у недоношенных детей, при внутриутробной задержке развития плода были также отмечены и без введения магнезия сульфата (McGuinness et al., 1980). Некоторые авторы сообщили об эффективном применении магнезия сульфата при лечении и профилактике преждевременных родов, однако препарат эффективен лишь только при раскрытии маточного зева до 4 см, а в активной фазе родов магнезия сульфат не эффективен как токсолитическое средство.

По данным Sibai (1990) обзор литературы за 60 лет показывает, что в США магнезия сульфат является идеальным средством профилактики и лечения пре- и эклампсии на основании его применения более чем у 100 000 пациенток.

Парентеральное введение магнезия сульфата не приводит к существенным депрессивным состояниям у матери, плода и новорожденного при его правильном применении. Например, Pritchard (1989) сообщает только об одной смерти (0,4%) из 245 женщин с эклампсией, леченных магнезия сульфатом в период 1955—1983 гг. Эта смерть наступила от токсического воздействия магнезия сульфата при внутривенном введении 20 г.

Некоторые авторы воздерживаются применять магнезия сульфат в родах. Однако в США магнезия сульфат обычно используется в родах у всех рожениц с поздним токсикозом беременных (Sibai, 1990). Поэтому обычно судороги редко развиваются после введения в соответствующем режиме магнезия сульфата. Поэтому ряд авторов практически никогда не наблюдали судорог при введении магнезия сульфата (Zuspan, 1978; Pritchard et al., 1934).

Среди других противосудорожных средств во многих центрах в ряде стран используются бромэтол, хлорал, паральдегил, фенотиазины, феноксиазины, барбитураты, диазепам, феноксиазины, литические коктейли, барбитураты, диазепам, хлордиазепоксид, клоназепам. Однако эти вещества могут приводить к депрессии дыхания у матери и у новорожденного ребенка. Например, использование больших доз диазепамы — свыше 30 мг в родах вызывает снижение вариабельности кривой кардиографии и неонатальными осложнениями — депрессия респираторная, апноэ, гипотония, голодовой стресс. Использование барбитуратов и хлорметиазола в рекомендуемых дозах может угнетать рефлекс с трахеи и повышать таким образом аспирацию во время судорог, барбитураты могут вызывать ларингоспазм, а также циркуляторную и дыхательную депрессию. Недавно фенитоин (phenytoin) предложен для профилактики и

лечения эклампсия в Англии, Австралии и Канаде, а некоторые терапевты и невропатологи в США также его используют в своей практике. Так, Slater и соавт. (1987) у 26 беременных женщин применили фенитоин внутривенно в дозе 750—1250 мг с частотой равной или меньше 25 мг/мин. Не выявлено существенных побочных эффектов у матери, плода и новорожденного. Однако, по данным ряда авторов, препарат не всегда надежно купирует судороги при лечении эклампсии, при этом он может давать кардиотоксический эффект.

Таким образом, современные зарубежные исследования подтверждают и расширяют наши представления о том, что магния сульфат является идеальным средством для профилактики и лечения позднего токсикоза при беременности, в родах и в послеродовом периоде. Мы считаем неправильным отказ ряда отечественных авторов от использования его в родах и в послеродовом периоде якобы за счет его отрицательного влияния на ряд акушерских показателей. Достаточно убедительно в этой связи звучит положение известного американского исследователя Sibai (1990) по этому вопросу из Мемфиса о том, что все женщины в США с диагнозом преэклампсии получают магния сульфат в *родах и в послеродовом периоде*.

В заключение необходимо отметить, что наиболее целесообразно лечение преэклампсии начинать с основной дозы 6 г внутривенно в течение 20 минут и далее поддерживающая доза — 2 г/час. Если у роженицы или беременной имеются судороги или их возврат — необходимо ввести повторную дозу 2—4 г в течение 5 минут.

Несмотря на ведущую роль магния сульфата при профилактике и лечении пре- и эклампсии продолжается интенсивный поиск других средств, которые применяются раздельно или в сочетании с другими лекарственными средствами при лечении позднего токсикоза беременных. В этом плане заслуживают большого внимания АК. Constantine и соавт. (1988) рассматривают АК нифедипин как антигипертензивное средство второго ряда при беременности. Авторы применили нифедипин у 23 беременных с тяжелой артериальной гипертензией у 22-х беременных в сочетании с другими лекарственными средствами. При этом у 18 беременных он применялся в сочетании и на фоне приема атенолола, 4 — метилдофа, 7 — атенолола и метилдофа. У 2 женщин препарат был отменен из-за развития брадикардии у плодов, у 1 — из-за повышенной чувствительности к нему. У 20 беременных лечение нифедипином было эффективным. Однако авторы отметили у этих женщин более часто гипотрофию плода и изменения на кардиотокограмме. У 1 беременной отмечена антенатальная гибель плода. На основании своих исследований авторы полагают, что сочетание β -адреноблокаторов с нифедипином является эффективным методом при лечении ги-

пертензивных форм позднего токсикоза, но препарат следует применять только в тяжелых случаях артериальной гипертензии из-за возможного неблагоприятного влияния на состояние плода. Перинатальная смертность составила 130/1000 с высокой частотой кесарева сечения (17%), с высокой частотой патологических кардиограмм и преждевременных родов и маловесных детей.

Использование нифедипина отдельно при беременности было исследовано в экспериментах на животных Veille и соавт. (1986), Golichowski и соавт. (1985), хотя эти авторы использовали значительно более высокие дозы, чем применяемые в клинике. Не выявлено изменения в маточном кровотоке и не было чрезмерного снижения АД в виде гипотензии. Средняя длительность лечения составила в среднем 8 дней в комбинации с метилдофа и лабеталолом. На 5-м Международном конгрессе по изучению гипертензии при беременности (1986) показали, что нифедипин может использоваться при беременности как безопасное и эффективное средство лечения артериальной гипертензии при беременности (Dulitzky et al., 1986; Martinelli et al., 1986). Rubin и соавт. (1984) также рекомендуют использовать при тяжелой преэклампсии комбинацию атенолола и нифедипина. Средняя длительность лечения составила в среднем 18 дней. Constantine и соавт. (1987) считают, что комбинация β -адреноблокаторов и нифедипина эффективна при лечении гипертензии при беременности. Однако авторы полагают, что нельзя точно сказать о возможном повреждающем действии на плод, поэтому, с учетом данных экспериментов на овцах, они рекомендуют применять нифедипин в сочетании с β -адреноблокаторами только при тяжелых формах преэклампсии. При этом Turkkan (1988), Turkkan, Hienz (1990) в эксперименте на бабуинах показали, что эти изменения у нифедипина проявляются в наибольшей степени в дозах 0,20—0,68 мг/кг/день. Neagerty, Swales (1989) изучили эффективность нифедипина и нитрендипина при лечении легкой и средней степени артериальной гипертензии. Как было показано Loderballe, Pedersen (1983) нифедипин является новым и эффективным средством при лечении артериальной гипертензии. Однако не изучена детально частота вызываемых им побочных осложнений и частота его введения и длительность курса лечения. Нитрендипин может явиться альтернативой нифедипину, так как открывает новые возможности — его можно применять 1 раз в сутки (Franz, Wiewel, 1984; Ruddel et al., 1984). Clifton и соавт. (1988) изучили влияние нитрендипина, вводимого внутривенно в дозах 0, 5, 1, 0, 2, 0 и 4 мг/ч на величины АД при легкой степени тяжести артериальной гипертензии. АД постоянно изучалось в течение 48 ч и спустя 24 ч после его введения. В начале и в конце введения нитрендипина изме-

нения АД были дозозависимыми и зависели также от уровня препарата в крови.

В работе Lassetter и соавт. (1988) были изучены фармакокинетические свойства нимодипина и его метаболитов при его применении внутрь у 16 здоровых мужчин-добровольцев в дозах 10, 30, 60, 90 мг с недельным интервалом, при этом концентрацию нимодипина определяли в течение 48 ч после приема каждой дозы. В исследованиях Heagerty, Swales (1989) было показано, что препарат нитрендипин выделяется более медленно, чем нифедипин при его монотерапии. Оба вещества уменьшают АД: до лечения в положении на спине АД было $177 \pm 5,5$ мм рт. ст. и $100 \pm 2,6$ мм рт. ст. и $175 \pm 5,3$ и $113 \pm 2,4$ мм рт. ст. стоя. В конце лечения нифедипином АД было $160 \pm 4,0$ и $91 \pm 3,0$ мм рт. ст. на спине и $158 \pm 4,6$ и $103 \pm 2,7$ мм рт. ст. стоя. После 8-недельного курса лечения нитрендипином АД было $162 \pm 4,4$ и $90 \pm 2,9$ мм рт. ст. в положении на спине и $161 \pm 6,2$ и $104 \pm 2,7$ мм рт. ст. в положении стоя (различия статистически недостоверно между двумя этими лекарствами).

Таким образом, нитрендипин не является более эффективным средством при его даче 1 раз в сутки (авторы артериальную гипертензию определяли как величины АД больше или равные 160/95 мм рт. ст. в положении на спине или стоя). Дозы нифедипина были по 20 мг два раза в сутки, а нитрендипина — 20 мг 1 раз в сутки внутрь, прием осуществлялся утром.

Для выяснения механизма действия нифедипина Sugimii и соавт. (1988) изучили острое влияние его на транспорт натрия эритроцитами, вызываемые введением нифедипина *in vivo* при гипертензии беременности. С этой целью у беременных женщин с нормальным АД, с хронической гипертензией и с гипертензией, вызванной беременностью, регистрировали изменения в эритроцитах внутриклеточной концентрации Na^+ и активность Na^+ , K^+ — АТФазы при однократном введении внутрь блокатора входа Ca^{2+} нифедипина в дозе 10 мг. У беременных с нормальным АД и при хронической гипертензии нифедипин не вызывал достоверных изменений внутриклеточной концентрации Na^+ , тогда как при гипертензии, вызванной беременностью, наблюдалось падение внутриклеточного Na^+ , которое сохранялось в течение более чем 2 ч после введения нифедипина. Одновременно с этим увеличивалась активность Na^+ , K^+ — АТФазы. Авторы полагают, что при гипертензии при беременности нифедипин влияет на трансмембранный транспорт Na^+ . Challenor и соавт. (1989) добились медленного выведения нифедипина в дозах 20 и 40 мг внутрь два раза в день при его сочетании с терапией атенололом в дозе 50 мг два раза в день у 18 пациентов с хронической стенокардией. В то же время Croke и соавт. (1988) не отметили улучшения в терапии стенокардии сочетанием нифедипина и атенолола по сравнению с монотерапией атенололом.

Однако здесь важно учитывать дозы препарата, ибо, как показывают исследования Chal'epot и соавт. (1989) увеличение дозы нифедипина до 40 мг два раза в сутки статистически достоверно уменьшает количество приступов стенокардии, что связано с высокой концентрацией нифедипина в плазме крови. Этот эффект начинает проявляться спустя 12 ч после приема препарата.

Нифедипин является эффективным антигипертензивным средством и характеризуется быстрым началом эффекта. Его использование не получило еще широкого распространения в акушерской практике (Doany, Brinkman III, 1987). Препарат является также хорошим токолитическим средством и может быть использован при лечении преждевременных родов у беременных с нормальным АД, а также у гипертензивных субъектов, оказывая при этом незначительные побочные эффекты у матери и не оказывал отрицательного влияния на плод (Ulmsten, 1984). Walters, Redman (1982, 1984) применили нифедипин у 20 беременных с АД свыше 169/109 мм рт. ст. в дозе 5—10 мг внутрь и отметили существенное уменьшение систолического и диастолического АД в течение 30 мин. Продолжительность этого эффекта составила 4 ч. Не отмечено побочных эффектов у матери и новорожденного. Авторы полагают, что АК могут быть использованы при лечении беременных с высоким артериальным давлением. Rubin (1986) при обсуждении вопроса о лечении гипертензии во время беременности, в частности, указывает, что применение β -адреноблокаторов для лечения гипертензии еще не нашло широкого распространения. Особенно это касается препаратов неизбирательного действия.

Указывается, что вопрос о применении диуретиков при лечении гипертензии беременных до настоящего времени не решен, в частности при «чистом» токсикозе, так как он развивается на фоне имеющейся гиповолемии: диуретики могут усилить ее выраженность. Rubin (1986) также считает, что большие перспективы при лечении гипертензии имеет антагонист кальция нифедипин. Однако в связи с возможным тератогенным его эффектом не следует применять препарат в I триместре беременности. В этой связи нельзя не назвать работу Lo Cicero и соавт. (1986) в которой описана новая методика лечения гипертензивных кризов у беременных — сублингвальное применение нифедипина. Нифедипин обладает способностью расслаблять гладкую мускулатуру сосудистой стенки и снижать периферическое сопротивление без нарушения сократительной функции миокарда. Сублингвальное применение нифедипина проведено у 12 беременных в III триместре, поступивших с гипертензивными кризами и симптомами токсикоза. Авторы назначали 20 мг препарата. Уже через 5 мин после его приема наблюдали снижение АД: через 20 мин оно снижалось в среднем со $189/117 \pm 3/1$ до $139/81 \pm 3/3$ мм рт. ст. При эхокардиографии выявлено увели-

чение ударного объема и сердечного выброса. У всех больных через несколько часов произведено кесарево сечение. Выраженных побочных явлений не было.

Значительными также являются работы, прослеживающие пути фармакодинамического взаимодействия аднергических средств (клонидина) с нифедипином. Как известно, клонидин (клофелин) является эффективным средством для быстрого снижения АД при тяжелой и средней тяжести артериальной гипертонии. Установлено, что гипотензивное действие клонидина значительно снижается под действием небольших доз АК-нифедипина при последовательном внутривенном введении этих препаратов животным (Van Meel et al., 1981; Bon et al., 1983; Timmermans et al., 1983). Полагают, что ингибирование внутриклеточного Ca^{2+} под влиянием веществ, блокирующих медленные кальциевые каналы, являющихся причиной устранения гипотензивного эффекта клонидина. В. С. Моисеев и соавт. (1987) изучили фармакодинамические взаимодействия клонидина с нифедипином при однократном последовательном их применении у 26 больных гипертонической болезнью II степени (АД — 160/100 — 230/140).

Препараты вводили по следующей схеме: в 1-й день клонидин однократно в дозе 0,075 мг внутрь с последующим через 60 мин приемом нифедипина 20 мг; на 2-й день — нифедипин в той же дозе, затем через 60 мин — клонидин. Гипотензивный эффект нифедипина в дозе 20 мг внутрь максимально выражен через 50—60 мин и постоянно уменьшается к 4-му часу наблюдения (Henry, 1980).

Гипотензивное действие клонидина при приеме внутрь в дозе 0,075 мг полностью проявляется через 60 мин и постепенно снижается после 2—3 часового периода стабильного гипотензивного эффекта (Houston, 1981). В. С. Моисеевым и соавт. (1987) установлено, что через 60 мин после приема клонидина АД_c снижалось в среднем на 27 мм рт. ст., АД_d — в среднем на 15 мм рт. ст.

Нифедипин не оказывает гипотензивного действия, если используется на фоне гипотензивного эффекта клонидина. Однократное применение клонидина не сопровождалось статистически достоверным изменением частоты пульса. Через 60 мин после однократного приема нифедипина АД_c снижалось в среднем на 35 мм рт. ст. Последующее назначение клонидина нивелировало гипотензивное действие нифедипина таким образом, что снижение АД_c при использовании двух препаратов в такой же последовательности на 120-й мин наблюдения было на 11 мм рт. ст. меньше, чем гипотензивный эффект одного нифедипина. Нифедипин снижал общее периферическое сопротивление с 1620 ± 101 до 1130 ± 161 дин \times с \times см⁻⁵ через 60 мин после приема препарата. По мнению авторов, их комбинирован-

ное применение не рационально для коррекции гипертензивных реакций, так как они не проявляют синергизма в отношении АД.

Livue, Balfe, Veitch и соавт. (1987) разработали новый диагностический тест для выяснения патогенеза гипертензии. В частности, повышенный обмен протонов натрия может играть определенную роль в патогенезе гипертензии. Этот тест является быстрым, простым и многократно повторяемым. Повышенный процент обмена $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ в тромбоцитах наблюдается при эссенциальной гипертензии и может помочь выяснить патогенез гипертензии. Следует еще упомянуть работу датских ученых Allen, Maigaard, Fogman и соавт. (1987) о быстром эффекте препарата из группы АК-нитрендипина при его приеме внутрь в дозе 20 мг у 10 беременных при гипертензивной форме позднего токсикоза беременных. Препарат назначали при сроке беременности 32—34 нед беременности. В течение 8 ч проводилось наблюдение за АД, ЧСС матери и плода, а также в плазме крови определялось содержание нитрендипина, адреналина и норадреналина, активность ренина и вазопрессина. Среднее АД до начала лечения было 158 (3,7) — 108 (2,7) мм рт. ст. На протяжении первого часа после приема препарата внутрь отмечено стойкое уменьшение АД — 141 — 145/90 — 95 мм рт. ст. и на этом уровне АД поддерживалось в течение 4 ч. После 4 ч систолическое АД медленно начинало снова повышаться с параллельным снижением в плазме крови концентрации нитрендипина. При этом, антигипертензивный эффект нитрендипина коррелировался с концентрацией препарата в плазме крови, которая достигала максимума $-9,1 \pm 2,6$ нг/мл через 3 ч после приема препарата внутрь в дозе 20 мг. Через 8 ч после приема таблетки нитрендипина АД вновь было $155 \pm 3,5$ мм рт. ст., а ЧСС у матери повышалось не более чем на 10%, а ЧСС плода оставалось без изменений. Не отмечено осложнений в виде гипотензивных реакций. Уровни адреналина, норадреналина, вазопрессина и активности ренина не изменялись в процессе лечения. Не выявлено существенных побочных эффектов у матери и не было осложнений у плода по данным кардиотокографии. У 3 беременных (из 10) отмечена лишь кратковременная гиперемия лица и головная боль.

Как известно, препараты дигидропиридной группы (нифедипин, нитрендипин) используются в терапевтической клинике как периферические вазодилататоры и поэтому эффективны при лечении эссенциальной гипертензии (Guazzi et al., 1983). Экспериментальные исследования Maigaard и соавт. (1986) в условиях *in vitro* показали, что нитрендипин оказывает выраженный релаксирующий эффект на сосуды матки, а также плацентарные и плодовые сосуды человека. Нитрендипин угнетает сокращения, вызванные норадреналином и вазопрессинном в артериях миометрии человека при доношенной беременности (Maigaard

et al., 1986). Существенно отметить, что лечение позднего токсикоза беременных периферическими вазодилататорами, такими как гидралазин (Vink et al., 1980) и диазоксид (Neuman et al., 1979) приводит к развитию дисстресса плода. Снижение материнско-плацентарного перфузионного давления не приводило к недостаточности маточного кровотока, что подтверждается данными кардиотокографии. Это, вероятно, обусловлено еще и тем, что при приеме нитрендипина резкого снижения АД не проявляется. Однако необходимы дальнейшие исследования по изучению применения нитрендипина при позднем токсикозе беременных.

В ряде экспериментальных исследований показано, что нитрендипин в экспериментах на крысах быстро и эффективно попадает в системную гемодинамику при интраназальном применении, что особенно важно при лечении стенокардии и артериальной гипертензии, болезни Рейно за счет уменьшения дозы и быстрого начала действия препарата (Visdr et al., 1986; Walleret et al., 1986). В то же время описаны единичные случаи суправентрикулярной тахикардии у беременной при применении верапамила (Klein, Rerke, 1984). Перспективным, по мнению Ulmsten (1985) является применение нифедипина в гинекологической практике при первичной дисменорее. По общему мнению, причиной первичной дисменореи является чрезмерно сильные сокращения гладкой мускулатуры матки. Значительное уменьшение, вплоть до полного устранения сокращений маточной мускулатуры отмечено как у здоровых, так и у больных дисменореей через 15—20 мин после приема 30—40 мг препарата. Одновременно больные ощущали исчезновение схваткообразных болей. Ulmsten (1985) было предложено использовать нифедипин как не прямой диагностический тест для выявления первичной дисменореи и как метод ее лечения. Больным назначали по 30 мг нифедипина внутрь; каждые 30 мин измеряли АД и ЧСС. При возобновлении болей дополнительно назначали 20 мг препарата, но не ранее чем через 6 ч после введения первоначальной дозы (ударной). Из побочных эффектов у всех женщин (за исключением одной) наблюдалось потепление кожи и приливы к лицу уже через 15 мин после приема нифедипина. Зарегистрировано также незначительное снижение АД. Изменений ЧСС отмечено не было. Кроме того, две женщины (из 12) после приема препарата жаловались на головную боль, что не позволило продолжить им лечение.

Mendez, Montano (1985) показали эффективность сублингвального применения 20 мг нифедипина при лечении тяжелой преэклампсии у 30 пациенток с АД — 160/110 мм рт. ст. У всех беременных отмечено снижение на 20% АД. Эффект нифедипина проявлялся через 5 мин с максимальным эффектом на 60 мин и продолжался в течение 240 минут.

Экспериментальные исследования о влиянии ишемии на N^+ — Ca^{2+} — обмен в сарколемме миокарда новорожденных животных, проведенные Meno, Jagtapani Philipson (1989) показали, что устойчивость сарколеммных ферментов и Na^+ — Ca^{2+} — обмена к ишемии может быть причиной повышенной толерантности сердец новорожденных животных к ишемическим повреждениям.

Появляются единичные клинические работы в перинатологии, в частности, исследование Rey, Dupregon, Gauthier и соавт. (1985), в котором показана возможность трансплацентарного лечения тахикардии у плода, обусловленной сердечной недостаточностью у плода АК-верапамилом и амиодароном. Особо эффективным оказалось лечение суправентрикулярной тахикардии у плода, которая устойчива к другим методам лечения. Терапевтический эффект был получен при применении верапамила. Авторы описывают случай, где у беременной при сроке 27 нед. беременности у плода в течение 2 недель отмечена суправентрикулярная тахикардия (260 уд/мин). Применение дигоксина в дозе 0,25 мг в сутки и пропранолола в дозе 40 мг 4 раза в сутки эффекта спустя 5 дней не дали. Внутривенное введение 900 мг амиодарона и на следующий день введение 2-х болюсов внутривенно верапамила по 5 мг привело к тому, что в конце второй инъекции болюса верапамила ЧСС у плода стало 160 уд/мин. Далее верапамил применяли внутрь по 80 мг 3 раза в сутки и сердцебиение у плода оставалось в пределах 142—169 уд/мин.

Необходимо отметить, что препараты кальция применяются и при других осложнениях беременности. Наттаг и соавт. (1981) с целью лечения довольно распространенного осложнения беременности — судорог мышц применили 1 г кальция внутрь 2 раза в день в течение 2 недель у 21 беременной. Отмечено клиническое улучшение с одновременным повышением концентрации общего Са в сыворотке крови с 2,25 ммоль/л до 2,30 ммоль/л. В то же время концентрация ионизированного Са в сыворотке крови не изменялась. Интересно отметить, что не выявлено различия в концентрации Са у беременных с судорожным синдромом в мышцах и у здоровых беременных. Как известно, судороги, особенно в области икроножных мышц чаще всего наблюдаются во второй половине беременности у 15—30% беременных (Oha, 1967; Mauss, 1970). Этиология этого состояния не известна. Pitkin (1975) показал, что общий Са в сыворотке крови во время беременности снижается. При этом концентрация общего Са бывает в пределах 2,20—2,70 ммоль/л, ионизированного Са — 0,94 — 1,18 ммоль/л, а содержание альбумина — 37 — 44 г/л. Нами (В. В. Абрамченко и др., 1987, 1988) при позднем токсикозе выявлена гипокальциемия и дано патогенетическое обоснование этого явления.

Нами был применен нифедипин у 169 беременных при позднем токсикозе беременных в возрасте от 18 до 42 лет. У 157 (92,8%) был неосложненный токсикоз и у 12 (7,2%) — осложненный токсикоз (токсикоз на фоне гипертонической болезни I—II стадии).

По степени тяжести токсикоза больные распределялись следующим образом: гипертония беременных была у 25 (4,8%) женщин, нефропатия I степени у 86 (51%), II степени — у 32 (18,9%), III степени — у 21 (12,3%) и преэклампсия — у 5 (3,0%).

Нифедипин (коринфар, кордафен) назначали внутрь в дозе 30 мг с интервалом в 15 мин (ударная доза). В дальнейшем нифедипин назначали каждые 4—6 ч с учетом состояния беременной, величин АД и ЧСС матери и плода. У всех беременных проводилось ультразвуковое исследование и кардиотомография. Курс лечения в среднем составил 5—8 суток. При отсутствии эффекта в течение недели в условиях стационара — беременность прерывали досрочно в интересах матери и плода. Все беременные получали лечение в основном в III триместре беременности. Амбулаторно нифедипин назначался, начиная со II триместра беременности прерывистыми короткими курсами в течение 8—16 дней по 1 таблетке (10 мг) внутрь 3 раза в сутки.

Изучение динамики артериального давления с измерением его до введения препарата и спустя 30 мин после введения препарата и затем каждые 2 ч показало, что через 30 мин — 2—4 ч у 119 (92,5 ± 8,1%) женщин АД снизилось на 10—30 мм рт. ст., а диастолическое АД у 112 (86,9 ± 11,2%) — на 5—20 мм рт. ст. Во второй группе (40 беременных), которым назначали препарат внутривенно снижение систолического АД на 5—20 мм рт. ст. отмечено у 33 (82,5 ± 6,0%) рожениц и диастолическое у 39 (97,5 ± 6,0%). У остальных женщин гипотензивный эффект отсутствовал, несмотря на повторное введение препарата. Сразительно быстро наступил седативный эффект — через 2—4 ч, в зависимости от способа введения препарата, причем особенно он был заметен у эмоционально неустойчивых женщин.

Определенный интерес представляет изучение нифедипина на лактацию. У родильниц, перенесших поздний токсикоз беременных, часто отмечается нарушение лактации — 20,4% (Л. Н. Гранат и др., 1967). Нами изучено влияние нифедипина на лактацию по данным клиники. Необходимо отметить, что нами ранее изучена лактация у 93 матерей, перенесших поздний токсикоз. Учитывали суточное количество молока и проводили биохимическое исследование его в динамике с определением общего и сывороточного белка по микрометоду Кьельдаля, лактозы по Бертрану и жира в бутирометрах Гербера. При применении адренергических средств, в частности альфа-адреноблокатора-клонидина (и пирроксана) у 83 (89,3%) родильниц леченных пир-

роксианом, лактация была нормальной, у 1 (1,1%) — повышенной и у 9 (9,6%) — пониженной. Данные о химическом составе молока у рожениц при применении пирроксана показали, что под его влиянием не отмечается значительного изменения качественного состава молока по сравнению с контрольной группой. Однако содержание лактозы в молоке женщин, леченных пирроксаном, несколько выше, чем в контрольной группе. Анализ лактационной функции говорит об отсутствии отрицательного влияния препарата на лактацию у больных поздним токсикозом, однако механизм влияния препарата на лактопоз требует дальнейшего изучения (Л. Н. Колодина, В. В. Абрамченко, Л. Н. Гранат., 1975).

У женщин, перенесших поздний токсикоз беременных, часто формируется хроническая патология почек, гипертоническая болезнь. Наши данные показывают (В. В. Абрамченко, 1973), что даже при применении в родах высокоэффективных холинолитических и адреноблокирующих средств в сочетании с анальгетиками после родов у 30% рожениц АД остается повышенным, особенно при сочетанных формах позднего токсикоза беременных.

Здесь необходимо указать, что выбор фармакологических средств при реабилитации рожениц, перенесших поздний токсикоз, должен проводиться с учетом не только особенностей самого токсикоза, но и особенностей лактационной функции у подобных женщин и не нарушать сократительной способности матки в послеродовом периоде. В этом плане результативным оказался нифедипин. В литературе мы встретили лишь одну работу Ingemarsson и соавт. (1989) о влиянии АК израдипина (isradipine) нового АК на сократительную активность матки в послеродовом периоде. 0,5 мг израдипина вводили в виде болюса в течение 5 мин 7 роженицам со спонтанной маточной активностью и записью сокращений матки методом измерения внутриматочного давления на 45 мин после родоразрешения. 1 мг израдипина вводили 8 роженицам в течение 15 мин также в виде болюса с окситоцин-вызванными маточными сокращениями. Этот эффект сравнили с контролем (3 роженицы) и при введении 0,25 мг тербуталина в виде болюса внутривенно. Израдипин вызывал угнетение сократительной деятельности матки как спонтанных маточных сокращений, так и вызванных окситоцином. При этом, введение 1 мг израдипина, очевидно, можно сравнить с эффектом 0,25 мг тербуталина. При этом ингибирующий эффект израдипина проявляется уже на 1—2 мин после введения препарата и продолжается в течение 2 ч. Временное снижение систолического АД (приблизительно на 10—15%) и диастолического АД (приблизительно на 15—20%) отмечается главным образом во время инъекции препарата. Гипотензии (АД меньше 80 мм рт. ст.) не выявлено. Умеренное повышение ЧСС (приблизительно 22—27%) было во всех случаях.

Гипотензивный эффект отмечен у 90% рожениц.

Клинические наблюдения показывают благоприятное влияние нифедипина на лактацию у больных с поздним токсикозом. Так, гипогалактия наблюдалась у 7,5% леченных нифедипином рожениц против 19,2% в контроле.

Противопоказанием для применения нифедипина является гипотония любой этиологии.

Таким образом, уже на основании этого краткого обзора можно заключить, что в акушерской практике препаратам из группы антагонистов кальция должно принадлежать одно из ведущих мест. Для применения многих из этих важных регуляторов сократительной деятельности матки уже выработаны довольно четкие показания и противопоказания, подобраны дозировки и определены оптимальные сроки их использования. Можно считать, что в новом направлении применения антагонистов кальция в акушерской клинике сделан первый шаг.

Таблица I

Кинетика блокирования силы сокращения миомерии при действии 10^{-6} М ридипина в условиях ритмической стимуляции и покоя

| Эксп. № | Экспериментальные условия | ВРЕМЯ (мин) | | | | | | | | |
|---------|---|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| 1A | При постоянной ритм. стим. После периода покоя | 100 | 95,4 | 90,9 | 68,2 | 40,9 | 31,8 | 27,3 | 22,7 | 18,2 |
| 1 | | 8,9 | 10,7 | 17,8 | 18,0 | 18,0 | 18,0 | | | |
| 2A | При постоянной ритм. стим. После периода покоя | 96,1 | 86,7 | 46,7 | 20,0 | 3,3 | 3,3 | 6,0 | 6,0 | |
| 2 | | 1,5 | 3,1 | 3,7 | 3,7 | 3,7 | 3,7 | | | |
| 3A | При постоянной ритм. стим. После периода покоя | 98,0 | 88,2 | 64,7 | 58,8 | 29,4 | 17,6 | 13,8 | 13,8 | |
| 3 | | 6,9 | 6,9 | 13,8 | 20,7 | 17,2 | 13,8 | | | |
| 4A | При постоянной ритм. стим. После периода покоя | 97,3 | 90,9 | 77,3 | 59,1 | 31,8 | 18,2 | 9,1 | 6,8 | |
| 4 | | 13,8 | 17,2 | 20,7 | 17,2 | 10,3 | 10,3 | | | |
| 5A | При постоянной ритм. стим. После периода покоя | 90,0 | 80,9 | 57,1 | 33,3 | 28,6 | 14,3 | | | |
| 5 | | 14,0 | 10,5 | 10,5 | 10,5 | 8,8 | 8,8 | | | |

Примечание: продолжительность действия вещества в условиях покоя (эксп. 1, 2, 3, 4, 5) соответствует времени установления стационарного уровня силы сокращения на контрольной полоске (эксп. 1A, 2A, 3A, 4A, 5A) при ритмической стимуляции.

Таблица 2

Кинетика восстановления силы сокращения миомерия при отмывании исходными физиологическим раствором после действия ридипина (10^{-6} М)

| Эксп. № | Экспериментальные условия | | ВРЕМЯ (мин) | | | | | | | | |
|---------|---|----------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| 1А' | Отмывание исходным физиологич. раст. (%) при ритм. стимуляции | При постоянной ритм. стим. | 18,2 | 18,2 | 22,7 | 22,7 | 36,4 | 45,4 | 54,5 | 63,6 | |
| 1' | | После периода покоя | 14,3 | 17,8 | 28,9 | 42,8 | 53,6 | 67,8 | 78,6 | | |
| 2А' | | При постоянной ритм. стим. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,6 | 3,3 | 6,6 | 6,6 |
| 2' | | После периода покоя | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 3,1 | 4,7 | 6,3 | 6,3 | | |
| 3А' | | При постоянной ритм. стим. | 5,8 | 5,8 | 11,8 | 11,8 | 23,5 | 23,5 | 29,4 | 35,2 | 43,6 |
| 3' | | После периода покоя | 13,8 | 13,8 | 27,6 | 37,6 | 55,2 | 58,6 | 62,0 | 62,0 | |
| 4А' | | При постоянной ритм. стим. | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 9,1 | 9,1 | 13,6 | 13,6 | 18,1 |
| 4' | | После периода покоя | 8,6 | 10,3 | 13,8 | 15,5 | 17,2 | 17,1 | 17,2 | | |
| 5А' | | При постоянной ритм. стим. | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 18,6 | 38,1 | 52,4 | 57,2 |
| 5' | | После периода покоя | 17,5 | 17,0 | 17,0 | 17,8 | 21,5 | 49,1 | 56,1 | 70,2 | 82,4 |

Примечание: продолжительность отмывания исходным физиологическим раствором в условиях (эксп. 1', 2', 3', 4', 5') соответствует времени установления стационарного уровня силы сокращения на контрольной полоске (эксп. 1А', 2А', 3А', 4А', 5А') при ритмической стимуляции.

Таблица 3

Кинетика блокирования силы сокращения миометрия при действии 10^{-6} М фенигидина в условиях ритмической стимуляции и покоя

| Эксп. № | Экспериментальные условия | | ВРЕМЯ (мин) | | | | | | | | | |
|---------|---|----------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 |
| 1А | Блокирование силы сокращения (%) при ритмической стимуляции | При постоянной ритм. стим. | 94,5 | 86,1 | 72,0 | 52,8 | 30,6 | 22,2 | 18,0 | 12,5 | 10,5 | 12,5 |
| 1 | | После периода покоя | 2,7 | 3,3 | 4,0 | 6,6 | 8,0 | 15,0 | 15,0 | | | |
| 2А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 96,9 | 62,1 | 46,9 | 36,4 | 22,7 | 18,2 | 12,1 | 12,2 | 10,6 |
| 2 | | После периода покоя | 1,4 | 2,9 | 5,9 | 8,9 | 11,9 | 11,9 | 11,9 | | | |
| 3А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 96,0 | 87,0 | 75,6 | 46,3 | 42,5 | 40,0 | 41,2 | 40,0 | |
| 3 | | После периода покоя | 6,3 | 22,5 | 42,5 | 42,5 | 40,0 | 40,0 | 40,0 | | | |
| 4А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 97,5 | 92,4 | 79,7 | 51,8 | 43,0 | 35,4 | 30,4 | 26,6 | |
| 4 | | После периода покоя | 19,5 | 41,4 | 53,6 | 60,9 | 59,7 | 57,3 | 57,3 | | | |
| 5А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 96,0 | 87,3 | 62,0 | 45,6 | 32,9 | 24,0 | 21,5 | 20,2 | |
| 5 | | После периода покоя | 7,4 | 14,7 | 23,5 | 30,8 | 29,4 | 29,4 | 29,4 | | | |
| 6А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 98,2 | 85,7 | 62,5 | 39,2 | 33,8 | 23,2 | 21,4 | 21,4 | |
| 6 | | После периода покоя | 6,6 | 10,5 | 13,5 | 14,5 | 14,5 | 14,5 | | | | |

Примечание: другие обозначения соответствуют табл. 1 (см. Приложение).

Таблица 4

Кинетика восстановления силы сокращения миомерия при отмывании исходным физиологическим раствором после действия фенигидина (10^{-6} М)

| Эксп. № | Экспериментальные условия | ВРЕМЯ (мин) | | | | | | | | | | |
|---------|--|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | |
| 1А' | Отмывание исходным физиологическим раств. (%) при ритмической стимуляции | При постоянной ритм. стим. | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 13,4 | 15,3 | 15,3 | | |
| 1' | | После периода покоя | 2,7 | 4,0 | 7,0 | 16,0 | 25,2 | 34,7 | 35,0 | | | |
| 2А' | | При постоянной ритм. стим. | 10,6 | 10,6 | 10,6 | 12,1 | 13,6 | 16,7 | 22,7 | 27,3 | 31,3 | 39,4 |
| 2' | | После периода покоя | 1,5 | 2,9 | 5,9 | 8,9 | 11,9 | 14,9 | 22,4 | 25,4 | | |
| 3А' | | При постоянной ритм. стим. | 40,0 | 42,5 | 45,0 | 50,0 | 62,5 | 75,0 | 86,3 | 95,1 | | |
| 3' | | После периода покоя | 6,3 | 27,5 | 48,7 | 66,3 | 77,5 | 88,7 | 90,0 | 92,5 | | |
| 4А' | | При постоянной ритм. стим. | 21,5 | 21,5 | 21,5 | 21,5 | 22,8 | 25,3 | 31,6 | 31,6 | | |
| 4' | | После периода покоя | 12,9 | 35,4 | 45,8 | 63,4 | 72,0 | 75,6 | 82,9 | | | |
| 5А' | | При постоянной ритм. стим. | 20,2 | 20,2 | 20,2 | 20,2 | 24,1 | 27,8 | 30,4 | 35,4 | 45,6 | |
| 5' | | После периода покоя | 4,41 | 14,7 | 29,4 | 51,5 | 61,7 | 67,7 | 73,5 | 76,5 | | |
| 6А' | | При постоянной ритм. стим. | 21,4 | 21,4 | 22,0 | 25,0 | 32,1 | 46,3 | 50,0 | 60,7 | 66,1 | |
| 6' | | После периода покоя | 11,8 | 14,4 | 18,4 | 21,5 | 23,6 | 23,7 | 23,7 | 23,7 | | |

Примечание: другие обозначения соответствуют табл. 2 (см. Приложение).

Кинетика блокирования силы сокращения при действии 10^{-6} М верапамила
в условиях ритмической стимуляции и покоя

| Эксп. № | Экспериментальные условия | | ВРЕМЯ (мин) | | | | | | | | | |
|------------|---|----------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 |
| 1А | Блокирование силы сокращения (%) при ритмической стимуляции | При постоянной ритм. стим. | 100 | 90,6 | 87,6 | 81,2 | 65,6 | 56,2 | 53,1 | 46,2 | 40,6 | |
| 1 | | После периода покоя | 88,9 | 68,2 | 47,6 | 47,6 | 47,6 | 47,6 | | | | |
| 2А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 100 | 94,4 | 82,3 | 77,9 | 61,7 | 48,5 | 48,5 | | |
| 2 | | После периода покоя | 86,2 | 76,9 | 47,7 | 30,7 | 26,1 | 23,1 | 23,1 | | | |
| 3А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 91,5 | 86,6 | 75,6 | 64,6 | 40,2 | 19,5 | 7,3 | 1,2 | |
| 3 | | После периода покоя | 67,2 | 63,7 | 58,2 | 56,7 | 47,7 | 41,7 | 35,8 | | | |
| 4А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 93,9 | 81,8 | 69,7 | 62,1 | 45,5 | 34,8 | 27,3 | 22,7 | |
| 4 | | После периода покоя | 63,0 | 65,7 | 66,6 | 63,5 | 53,9 | 49,2 | 41,2 | 31,7 | 31,7 | |
| 5А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 96,8 | 83,9 | 50,0 | 37,5 | 31,3 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | |
| 5 | | После периода покоя | 31,8 | 36,4 | 63,6 | 36,6 | 31,8 | 27,3 | 27,3 | | | |
| 6А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 91,3 | 78,2 | 69,6 | 30,4 | 26,1 | 13,0 | 13,0 | 13,0 | |
| 6 | | После периода покоя | 66,6 | 63,8 | 56,9 | 54,2 | 44,2 | 37,5 | 31,9 | 20,9 | | |
| 7А | | При постоянной ритм. стим. | 90,3 | 82,5 | 77,5 | 75,0 | 65,0 | 55,2 | 47,5 | 37,5 | 35,0 | 30,0 |
| 7 | | После периода покоя | 50,0 | 68,2 | 63,6 | 42,4 | 40,9 | 33,3 | 33,3 | 33,3 | | |

Примечание: другие обозначения соответствуют табл. 1 (см. Приложение).

Таблица 6

Кинетика восстановления силы сокращения миомерия при отмывании исходным физиологическим раствором после действия верапамила (10^{-6} М)

| Эксп. № | Экспериментальные условия | | ВРЕМЯ (мин) | | | | | | | | | |
|---------|---|----------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|
| | | | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 |
| 1А' | Отмывание исходным физиологическим раствором (%) при ритмической стимуляции | При постоянной ритм. стим. | 40,6 | 37,5 | 34,4 | 34,4 | 50,0 | 53,1 | 54,2 | 60,0 | | |
| 1' | | После периода покоя | 61,9 | 64,0 | 66,7 | 76,4 | 82,5 | 88,9 | 93,7 | 94,0 | | |
| 2А' | | При постоянной ритм. стим. | 48,5 | 57,3 | 57,3 | 58,8 | 68,8 | 70,5 | 82,4 | | | |
| 2' | | После периода покоя | 46,7 | 67,7 | 67,7 | 68,0 | 70,0 | | | | | |
| 3А' | | При постоянной ритм. стим. | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 4,9 | 9,7 | 19,5 | 24,4 | 34,2 | | |
| | | После периода покоя | 32,8 | 34,4 | 44,7 | 53,7 | 53,7 | 53,7 | | | | |
| 4А' | | При постоянной ритм. стим. | 13,6 | 13,6 | 15,2 | 18,2 | 30,3 | 40,9 | 56,1 | | | |
| 4' | | После периода покоя | 46,0 | 66,6 | 71,4 | 76,7 | 79,4 | 85,7 | 92,1 | | | |
| 5А' | | При постоянной ритм. стим. | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 31,3 | 40,5 | 47,8 | | | |
| 5' | | После периода покоя | 22,7 | 31,8 | 40,9 | 54,3 | 72,7 | 72,7 | 72,7 | | | |
| 6А' | | При постоянной ритм. стим. | 13,0 | 13,0 | 13,0 | 13,0 | 17,9 | 21,4 | 32,5 | 45,3 | 51,1 | |
| 6' | | После периода покоя | 40,3 | 37,5 | 40,7 | 40,7 | 43,1 | 43,1 | | | | |
| 7А' | | При постоянной ритм. стим. | 30,0 | 30,0 | 32,5 | 40,0 | 42,5 | 50,0 | 57,5 | 57,5 | 60,0 | |
| 7' | | После периода покоя | 42,4 | 50,0 | 69,7 | 84,8 | 80,8 | | | | | |

Примечание: другие обозначения соответствуют табл. 2 (см. Приложение).

Таблица 7

Кинетика блокирования силы сокращения миомерия при действии 2×10^{-3} М ионов марганца в условиях ритмической стимуляции и покоя

| Эксп. № | Экспериментальные условия | | ВРЕМЯ (мин) | | | | | | | | |
|---------|--|----------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| | | | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| 1А | Блокирование силы сокращения (%) при ритм. стим. | При постоянной ритм. стим. | 80,0 | 62,9 | 24,1 | 11,4 | 8,6 | 5,7 | 5,7 | 5,7 | 5,7 |
| 1 | | После периода покоя | 80,0 | 78,7 | 28,4 | 11,3 | 11,3 | 11,3 | | | |
| 2А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 78,9 | 47,4 | 21,1 | 10,2 | 2,6 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| 2 | | После периода покоя | 45,5 | 45,5 | 39,4 | 19,7 | 17,0 | 15,1 | 15,1 | | |
| 3А | | При постоянной ритм. стим. | 100 | 98,0 | 88,1 | 50,4 | 29,4 | 5,9 | 0,1 | 0,1 | |
| 3 | | После периода покоя | 73,23 | 70,4 | 54,9 | 50,7 | 45,1 | 28,2 | 21,1 | 21,1 | |

Примечание: другие обозначения соответствуют табл. 1 (см. Приложение).

Таблица 8

Кинетика восстановления силы сокращения миомерия при отмывании исходным физиологическим раствором после действия ионов марганца (2×10^{-3} М)

| Эксп. № | Экспериментальные условия | ВРЕМЯ (мин) | | | | | | | | | |
|---------|--|----------------------------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | |
| 1А' | Отмывание исход. физ. раст. (%) при ритм. стимуляции | При постоянной ритм. стим. | 5,7 | 7,1 | 11,4 | 15,7 | 18,0 | 21,4 | 31,4 | 41,4 | 42,9 |
| 1' | | После периода покоя | 130,0 | 126,0 | 88,6 | 91,5 | 91,5 | 91,5 | | | |
| 2А' | | При постоянной ритм. стим. | 0,2 | 5,3 | 15,0 | 52,6 | 65,8 | 68,4 | 73,7 | | |
| 2' | | После периода покоя | 109,1 | 100,0 | 92,4 | 90,9 | 87,0 | 87,0 | | | |
| 3' | | При постоянной ритм. стим. | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 5,8 | 22,3 | 31,4 | 50,0 | |
| 3А' | | После периода покоя | 104,2 | 100,0 | 76,4 | 64,8 | 58,2 | 59,3 | | | |

Примечание: другие обозначения соответствуют табл. 2 (см. Приложение).

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А. А. Биохимические аспекты электромеханического сопряжения. — М.: изд-во МГУ, 1977. — 208 с.
2. Воробец З. Д., Курский М. Д., Марченко С. Н. Роль цАМФ-зависимого фосфорилирования в пассивном транспорте Ca^{++} сарколеммой миокарда//Биохимия.— 1983.— Т. 48. № 6.— С. 1020—1024.
3. Гендвилена В. И., Нарушявичюс Э. В. Влияние гипоксия и фенигидина на длительность потенциалов действия и силу сокращения миокарда лягушки//Бюлл. эксп. биол. и мед.— 1981. Т. 4.— С. 403—405.
4. Дубур Г. Я. 1,4-дигидропирины, их реакционная способность и биологические свойства: Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. докт. хим. наук: Рига.— 1979.— 52 с.
5. Дубур Г. Я., Саусинь А. Э. Сердечно-сосудистые средства на основе частичной гидрированных азотсодержащих гетероциклов//Сборник статей: «Целенаправленный поиск новых сердечно-сосудистых препаратов». Рига, Зинатне, 1980.— С. 100—118.
6. Кастрон В. В., Витошня Р. О., Велена А. Х., Рубене Д. Я., Дубур Г. Я., Кименис А. А. 4-фурил- и 4-арил- 1,4-дигидропириды, обладающие гипотензивным действием//Материалы симп. «Целенаправленные изыскание новых физиологически активных веществ». — Рига, 1979. — С. 50.
7. Кастрон В. Я., Витошня Р. О., Фиалков Ф. К., Шележенко С. В., Дубур Г. Я., Кименис А. А., Ягупольский Л. М.: Автореф. свид. № 106410. Бюлл. изобретений. — 1979. — Т. 48. — С. 88.
8. Кастрон В. В., Дубур Г. Я., Витошня Р. О., Кименис А. А., Селга М. Я., Кондратенко Н. В., Ягупольский Л. М., Тирзтей Д. Я., Фиалков Ю. А., Шележенко С. В. Синтез и фармакологическая активность 4-арил- 1,4-дигидропиридинов//Хим.-фармацевт. ж. — 1982. — Т. 11. с. 42.
9. Курский М. Д., Воробец З. Д., Влияние 3':5' — АМР-зависимого фосфорилирования на пассивный транспорт Ca^{2+} в сарколемме миокарда//ДАН СССР. — 1983. Т. 272. — №2. — С. 506—509.
10. Кушташвили Т. Ш., Лазарев А. В., Нарушявичюс Э. В., Портиков В. И. Механизм действия нового синтетического блокатора кальциевого тока нифетипина (адалата, ВАУ-1040)//ДАН СССР.
11. Орлов С. Н. Механизм регуляции внутриклеточного распределения кальция//Успехи совр. биол. — 1981. — Т. 92. — № 1. С. 19—34.
12. Орлов С. Н., Изаков В. Я. Основные вопросы механизма сопряжения возбуждения и сокращения в миокарде//Усп. физиол. наук. — 1971. — Т. 2. 4 14. — С. 3 — 23.
13. Орлов Л. Л., Шилов А. М., Ройтберг Г. Е. Нормальная физиология сердца: процессы сокращения и расслабления//Сократительная функция и ишемия миокарда. — М.: Наука, 1987. — С. 17—32.
14. Allen G. S., Shu H. S., Preziosi T. J. et al.//New Engl. J. Med. 1983.— V. 103.— P. 619—624.
15. Alvarez J. I., Morlans J. A., Dorticos F. R.//J. Mol. Cell. Cardiol.— 1980.— V. 12.— N 8.— P. 5.
16. Andersson K. -E.//Acta Pharmacol. Toxicol.— 1985 — V. 57. P. 1—9.
17. Barry W. H., Horowitz J. D., Svith T. W.//Brit. J. Pharmacol.— 1985.— N 1.— P. 51—59.
18. Baumann K. L.//Naun.—Schmiedeberg; s.Arch Pharmacol.— 1976.— V. 294 — P. 161—168.
19. Bayer R., Kalusche D., Kaufmann R., Mannhold R.//Naun./Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.— 1975 b.— V. 290.— P. 81.
20. Bean B. P.//Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1984.— V. 81.— P. 6388 — 6392.

21. Brown B. G., Bolson E. L., Dodge H. T.//*Circulation*.—1984. —V. 70.—P. 917—922.
22. Brown H., DiFrancesco D.//*J. Physiol. (Lond.)*.—1980.—V. 308.—P. 331—351.
23. Brown A. M., Kunze D. L., Yatani A.//*J. Physiol. (Lond.)*.—1984b.—V. 357.—P. 59.
24. Brown A. M., Kunze D. L., Yatani A.//*J. Physiol. (Gr. Brit.)*.—1986.—V. 379.—P. 495—514.
25. Buhler F. R., Hulthen I.//*Eur. J. Clin. Invest* 1979.—V. 2.—P. 1—3.
26. Caroni P., Carafoli E.//*J. Bio. Chem.*—1981.—V. 256.—N. 7.—P. 3263—3270.
27. Ekelund L. G., Oro L.//*Clin. Cardiol.* 1979.—V. 2.—P. 203—211.
28. Fleckenstein A.//*Verh. dtsh. Ges. Kreisl.—Forsch.*—1988a.—V. 34.—P. 16—34.
29. Fleckenstein A.//*Proc. Vth Europ. Congr. Cardiol. Athens. Sept.—1968b.* P. 25x—269.
30. Fleckenstein A.//In: *Calcium and the Heart: Proc Meet Europ. Sect. Int. Study Group Res. Carb. Metab., London, Sept. 6, 1970* P. Harris, L. Opie, Eds./London—New York: Acad. Press—1970.—P. 135—183.
31. Fleckenstein A.//*Ann. Rev. Pharm. Toxicol.*—1977.—V. 17.—P. 149—163.
32. Fleckenstein A.//In: *Calcium antagonism in cardiovascular therapy: Experience with verapamil* (A. Zancetti, D. M. Kridler, Eds./Amsterdam—Oxford—Princeton: Excerpta Medica. 1981.—P. 10—23.
33. Fleckenstein A.//*Med. Res. Rev.*—1985.—V. 5.—N 4.—P. 305—425.
34. Fleckenstein A., Fleckenstein-Grün G., Byon Y. K., Courret V.//*Arzneim. Forsch.*—1977.—V. 27.—P. 552—571.
35. Fleckenstein A., Fleckenstein-Grün G., Dyon Y. K. 2t. al.//*Arzneim. Forsch.*—1979.—V. 29.—P. 230—246.
36. Fleckenstein A., Tritthart H., Doring H. J., Byon K. Y.//*Arzneim. Forsch.*—1972.—V. 22.—N 1.—P. 22—33.
37. Fleckenstein A., Kammermeir H., Doring H., Freund H. J.//*Z. Kreislaufforsch.*—1967.—V. 53.—P. 716—741, 849—853.
38. Fleckenstein S., Tritthart H., Fleckenstein B. et al.//*Pflugers Arch.*—1969.—V. 307.—P. 25.
39. Kass R. S., Krafte D. S.//*J. Gen. Physiol.*—1978.—V. 89.—N 4.—P. 629—614.
40. Lager G. A.//*Ann. Rev. Physiol.*—1932.—V. 41.—N 3.—P. 435—449.
41. Lee K. S., Tsien R. W.//*Nature*.—1983.—V. 302.—P. 790—791.
42. Matsumoto S., Ito T., Sada T. et al.//*Am. J. Cardiol.*—1980.—V. 46.—P. 479.
43. Morad M., Tung L., Greenspan A. M.//*Am. J. Cardiol.*—1982.—V. 49.—P. 595—600.
44. Nayler W. G., Eoole-Wilson P. A., Williams A.//*J. Molec. Cell. Cardiol.*—1979.—V. 11.—N 7.—P. 643—705.
45. Pappano A. J.//*Circ. Res.*—1970.—V. 27.—P. 379—390.
46. Payet M. D., Schane O. F., Ruiz-Ceretti E.//*J. Mol. Cell. Cardiol.*—1980a.—V. 12.—P. 635—638.
47. Reimer K. A., Kowe F. E., Jennings R. E.//*Circulation*.—1977.—V. 55.—P. 581.
48. Rinaldi M. L., Capony J. P., Dismalle J. G.//*J. Mol. Cell. Cardiol.*—1982.—V. 14.—P. 279—289.

49. Robenkirchtn R., Bayer R., Manhpkd R.//*Progr. Pharmacol.* —1982.—V. 5.—P. 9—14
50. Spedding M.//*Trends Pharmacol. Sci.* —1985.—V. 6.—N 3.—P. 109—114.
51. Takenaka T., Usuda S., Nomura T. et. al.//*Arzneim.—Forsch.* —1976.—V. 26.—N 12.—P. 2172—2178.
52. Tsien R. W.//*Adv. Cyclic Nucleic Res.*—1977.—V. 8.—P. 363—420.
53. Vogel S., Speredakis N.//*J. Mol. Cell. Cardiol.*—1981.—V. 13.—P. 51—64.
54. Watanabe A. M., Besch H. R.//*Circ. Res.* —1974.—V. 35.—P. 316—324.
55. Bayer R., Ehara T.//*Progr. Pharmacol.* —1978.—V. 2.—N 1.—P. 31—37.
56. Fleckenstein A., Kammermeier H., Freund H. J.//*Z. Kreislauforsch.*—1967.—V. 56.—P. 716—744, 839—853.

ЛИТЕРАТУРА

(к главе 9)

1. Андрашко В. В. Роль эстрогенов в регуляции сократительной функции матки//В кн. Акушерство и гинекология, вып. 2. — Киев: Здоровье, 1972. — С. 156—163.
2. Бабский Е. Б., Зубков А. А., Косицкий Г. И., Ходоровов Б. Д. — Физиология человека. — М.: Медицина, 1966. — С. 334 — 403.
3. Бакшеев Н. С., Орлов Р. С. Сократительная функция матки. — Киев: Здоровье, 1976. — 168 с.
4. Бакшеев Н. С., Михайленко Е. Т. Биохимия сокращения мышцы матки//Акушерство и гинекология. — 1965 — № 6. С. 5—11.
5. Иванов И. И., Коровкин В. Ф., Пинаев Г. П. Биохимия мышц. — М.: Медицина, 1977. — 286 с.
6. МакКракен Д. Дори У. Численные методы и программирование на фергране — М., Мир, 1977.
7. Манухин Б. Н. Физиология адренорецепторов. — Л.: Наука, 1968.
8. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1980.
9. Михайленко Е. Т., Курский М. Д., Чуб В. В. Биохимия родового акта и его регуляции. — Киев: Здоровье, 1980. — С. 184.
10. Орлов Р. С. Физиология гладкой мускулатуры. — М.: Медицина, 1967.
11. Орлов Р. С., Васильев А. Г. К механизму формирования функциональных свойств мембраны клеток миометрия. Докл. АН СССР. — 1972. — № 6. — С. 1482—1484.
12. Персианинов Л. С., Железнов В. И., Богоявленская Н. В. Физиология и патология сократительной деятельности матки. — М.: Медицина, 1975. — 265 с.
13. Савицкий Г. А. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. — Кишинев: Штиинца, 1988.
14. Самарский А. А., Введение в теорию разностных схем. М.: Наука. — 1971.
15. Скулачев В. П. Трансформация энергии в биомембранах. — М.: 1972.
16. Тимошенко Л. В. Слабость родовой деятельности. — Киев: Здоровье, 1965.
17. Шелковников С. А., Савицкий Г. А., Амбрамченко В. В. Роль холинергической системы в сокращении изолированного миометрия//Всеобщая конференция по биохимии мышц. Тез. докл. — Телавн, 1985. — С. 117.
18. Andersson K. E. //In: Preterm Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)/ed by A. Anderson, R. Leard, J. M. Brujenell, P. M. Duna. — London: Royal College of Obstet. and Gynaecol., 1977. — P. 101—114.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Введение | 3 |
| Глава I. Литературный обзор | 6 |
| 1.1. Блокаторы кальциевых каналов и их классификация | — |
| 1.2. Сократимость миомерия | 8 |
| 1.3. Потенциал действия и ионные токи, проходящие во время потенциала действия | 9 |
| 1.4. Кальциевые каналы миомерия, их специфические свойства | 10 |
| 1.5. Действие блокаторов кальциевых каналов на входящий кальциевый ток | 11 |
| 1.6. Действие блокаторов Ca ²⁺ -каналов в зависимости от состояния канала. Связывание блокаторов с каналами | 14 |
| Глава II. Методика | 17 |
| 2.1. Объект исследования. Методика регистрации электромеханической активности миомерия | — |
| 2.2. Методика фиксации напряжения | 18 |
| 2.3. Исследуемые вещества | — |
| 2.4. Способы исследований действия блокаторов кальциевых каналов | 19 |
| 2.5. Обработка результатов | 21 |
| Глава III. Концентрационные зависимости влияния риодипина, фенигидина, верапамила и ионов марганца на величину силы сокращения и длительность потенциалов действия миомерия срока родов мыши Вистар | 23 |
| 3.1. Действие производных 1,4-дигидропиридина (риодипина, фенигидина) на электромеханическую активность | 24 |
| 3.2. Действие верапамила и ионов Mn ²⁺ на электромеханическую активность миомерия | 25 |
| 3.3. Обсуждение результатов | 23 |
| Глава IV. Влияние риодипина, фенигидина, верапамила и ионов марганца на силу сокращения и длительность потенциалов действия при ритмической стимуляции и в покое | 32 |
| 4.1. Действие производных 1,4-дигидропиридина (риодипина и фенигидина) на электромеханическую активность миомерия в условиях ритмической стимуляции и в покое | 33 |
| 4.2. Действие верапамила и ионов марганца на электромеханическую активность миомерия при ритмической стимуляции и в покое | 34 |
| 4.3. Обсуждение результатов | 35 |
| Глава V. Действие риодипина, фенигидина, верапамила и ионов Mn ²⁺ на силу сокращения и длительность потенциалов действия миомерия на фоне адреналина | 38 |
| 5.1. Действие производных 1,4-дигидропиридина (риодипина, фенигидина) на электромеханическую активность миомерия на фоне адреналина | — |
| 5.2. Влияние адреналина на кальциевый ток в присутствии фенигидина | 40 |
| 5.3. Действие верапамила и ионов марганца на электромеханическую активность на фоне адреналина | 41 |
| 5.4. Обсуждение результатов | 42 |

| | |
|--|-----|
| Глава VI. Действие блокаторов кальциевых каналов на силу сокращения и длительность потенциалов действия на фоне гипоксии | 45 |
| 6.1. Действие ридипина и фенигидина на электромеханическую активность на фоне гипоксии | — |
| 6.2. Обсуждение результатов | 46 |
| Глава VII. Гормоны как регуляторы сократительной функции матки | 49 |
| 7.1. Гормональный контроль обмена стероидных гормонов в матке | — |
| 7.2. Женские половые гормоны и нормальный менструальный цикл | 50 |
| 7.3. Рецепция половых стероидов маткой | 52 |
| 7.4. Влияние стероидных гормонов на матку вне беременности | 61 |
| 7.5. Стероидная рецепция матки при беременности | 72 |
| 7.6. О взаимосвязи стероидных рецепторов в матке и в сыворотке крови | 79 |
| Глава VIII. Современные представления о регуляции кальция в организме | 83 |
| 8.1. Компоненты циклазной системы. Аденилатциклаза, структура, свойства | 93 |
| 8.2. Аденилатциклазная система при физиологическом и паталогическом течении беременности и родового акта | 95 |
| 8.3. Влияние окситоцина, простагландина E ₂ (простенона), антагониста кальция — верапамила (финоптина) на функциональные свойства аденилатциклазной системы | 98 |
| Глава IX. Антагонисты кальция и сократительная активность миометрия | 102 |
| 9.1. Общие принципы обоснования построения и анализа математической модели сократительного аппарата клетки миометрия | — |
| 9.2. Антагонисты кальция и сократительная активность миометрия | 118 |
| 9.3. Антагонисты кальция в перинатальной охране плода | 139 |
| Глава X. Подготовка беременных к родам при отсутствии биологической готовности и при патологическом прелиминарном периоде антагонистами кальция | 147 |
| 10.1. Подготовка беременных к родам при патологическом прелиминарном периоде нифедипином | 152 |
| Глава XI. Антагонисты кальция при лечении преждевременных родов | 158 |
| 11.1. Сочетанное применение антагонистов кальция и бета-адренотиметиков | 171 |
| Глава XII. Поздний токсикоз беременных | 176 |
| 12.1. Антагонисты кальция и гипертензивные состояния при беременности. Роль ионов кальция в профилактике и лечении артериальной гипертензии | 179 |
| 12.2. Антагонисты кальция и простагландины | 190 |
| Приложение | 210 |
| Литература | 218 |

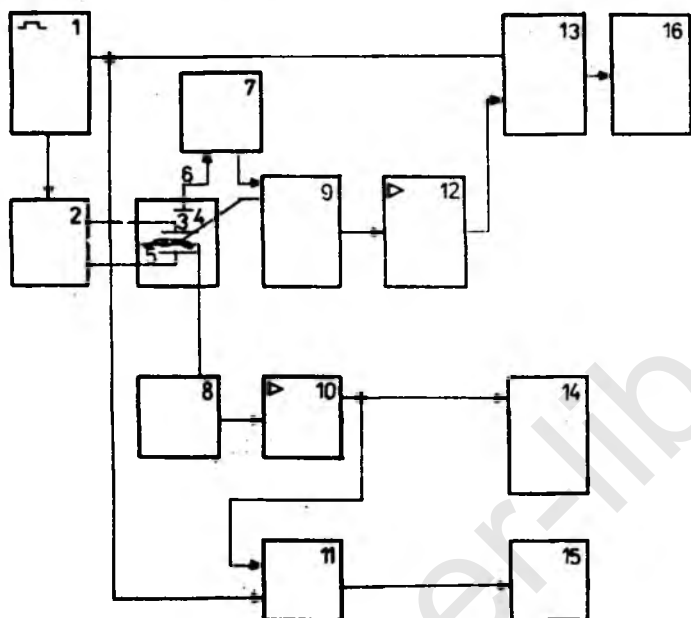


Рис. 2.1. Принципиальная блок-схема установки для регистрации механической и электрической активности миоэлектриа:

1 — стимулятор ЭСЛ-2, 2 — изолирующий блок, 3 — стимулируемые электроды, 4 — микроэлектрод, 5 — мышечная полоска, 6 — индифферентный электрод, 7 — калибратор, 8 — механотропный датчик, 9 — МЭ усилитель, 10 — усилитель, 11 — блок выделения огибающей амплитуды сокращения, 12 — усилитель, 13 — осциллограф С1-69, 14 — самописец Н 337-2, 15 — самописец КСП-4, 16 — ФОР-2

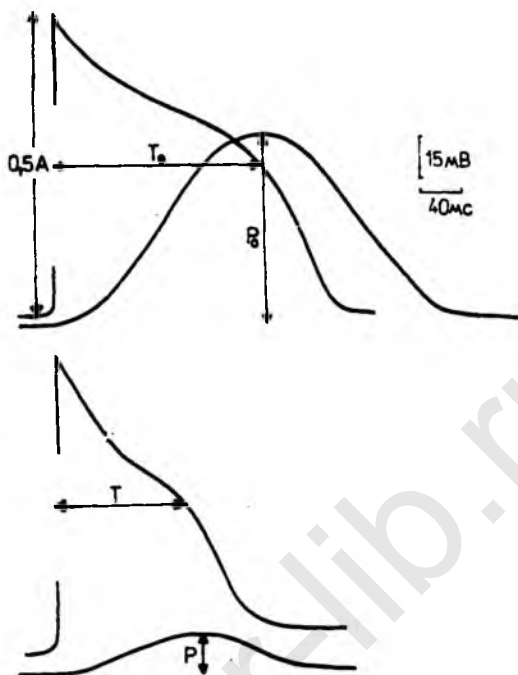
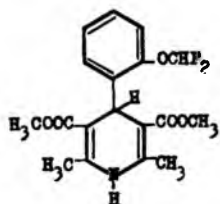
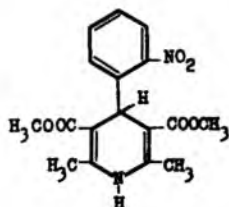


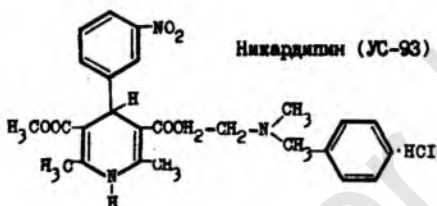
Рис. 2.2. Пример одиночного цикла сокращения и потенциала действия мышечной полоски миоэлектрии в изометрическом режиме
 Обозначения: P_0 — сила сокращения в отсутствии блокатора (в норме); P — сила сокращения при данной концентрации блокатора (10^{-5} М); T_0 — длительность потенциала действия в отсутствии блокатора (измеряемый на половинном уровне амплитуды ПД); T — длительность ПД при данной концентрации блокатора (10^{-5} М)



Риодипин (РР-1466, рлосидин, форидон)



Фенигидин (нифедипин, ВАУ-1040, адалат, корнифар)



Никардипин (УС-93)

D-600 (метоксистераламил)

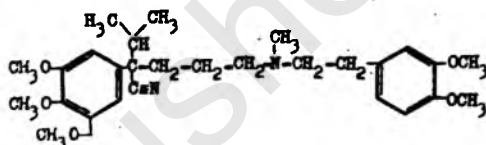


Рис. 2.3. Структурные формулы исследуемых органических блокаторов кальциевых каналов

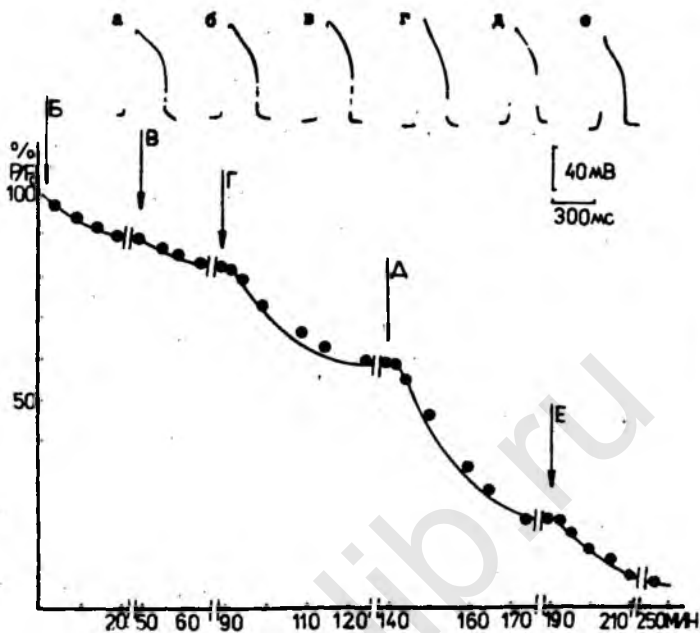


Рис. 3.1. Кинетика изменения силы сокращения миоэстрия при последовательно увеличивающихся внешних концентрациях риодипина. Абсцисса — время перфузии (в мин), ордината — изменение силы сокращения (в % к исходному уровню): Б — при 10^{-6} М риодипина, В — при 10^{-8} М, Г — при 10^{-7} М, Д — при 10^{-6} М, Е — при 10^{-5} М. На вставке примеры записей ПД (при стационарных значениях силы сокращения): а — в норме, б — при 10^{-6} М риодипина, в — при 10^{-8} М, г — при 10^{-7} М, д — при 10^{-6} М, е — при 10^{-5} М.

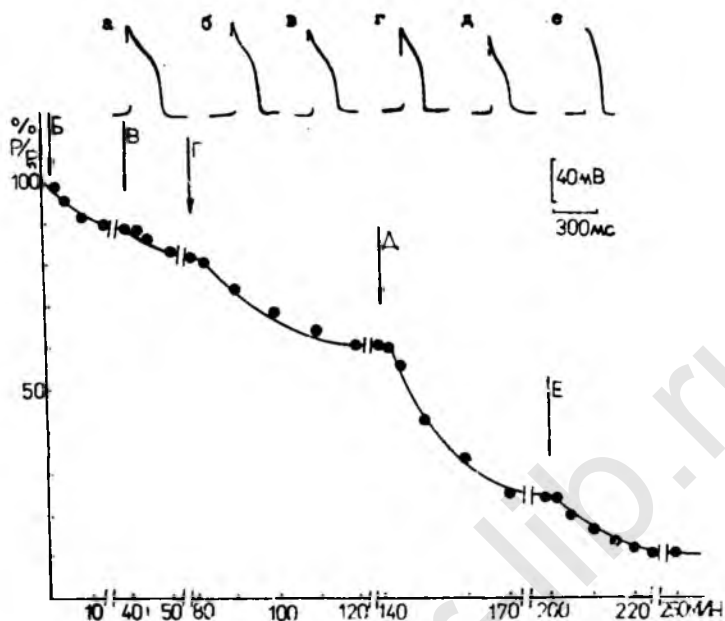


Рис. 32. Кинетика изменения силы сокращения миометрия при последовательно увеличивающихся внешних концентрациях фенигидина. Абсцисса — время перфузии (в мин), ордината — изменение силы сокращения (в % к исходному уровню): Б — при 10^{-5} М фенигидина, В — при 10^{-6} М, Г — при 10^{-7} М, Д — при 10^{-8} М, Е — при 10^{-9} М. На вставке примеры записей ПД (при стационарных изменениях силы сокращения): а — в норме, б — при 10^{-5} М, в — при 10^{-6} М, г — при 10^{-7} М, д — при 10^{-8} М, е — при 10^{-9} М.

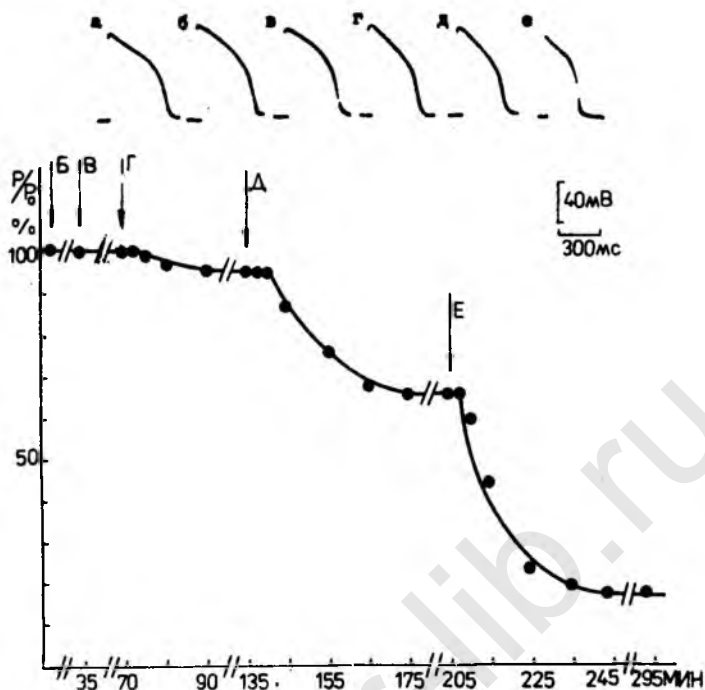


Рис. 3.3. Кинетика изменения силы сокращения миомерия при последовательно увеличивающихся внешних концентрациях верапамила. Абсцисса — время перфузии (в мин), ордината — изменение силы сокращения (в % к исходному уровню): Б — при 10^{-9} М верапамила, В — при 10^{-8} М, Г — при 10^{-7} М, Д — при 10^{-6} М, Е — при 10^{-5} М. На вставке примеры записей ПД (при стационарных значениях силы сокращения): а — в нормс, б — при 10^{-9} М, в — при 10^{-8} М, г — при 10^{-7} М, д — при 10^{-6} М, е — при 10^{-5} М.

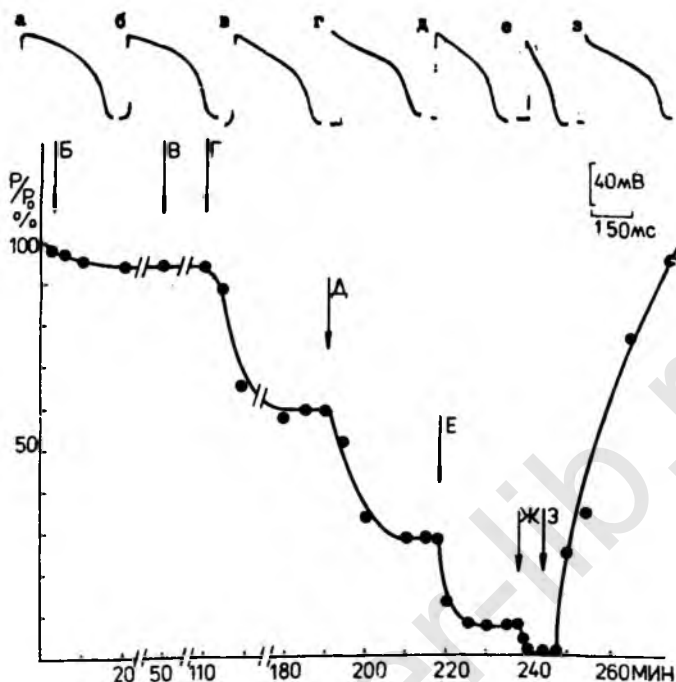


Рис. 3.4. Кинетика изменения силы сокращения миометрия при последовательно увеличивающихся внешних концентрациях ионов марганца

Абсцисса — время перфузии (в мин), ордината — изменение силы сокращения (в % к исходному уровню): Б — при 10^{-5} М Mn^{2+} , В — при 10^{-4} М, Г — при 10^{-3} М, Д — при 2×10^{-2} М, Е — при 5×10^{-2} М, Ж — при 10^{-1} М, З — при отмывании

На вставке примеры записей ПД (при стационарных значениях силы сокращения): а — в норме, б — при 10^{-5} М Mn^{2+} , в — при 10^{-4} М, г — при 10^{-3} М, д — при 2×10^{-2} М, е — при 5×10^{-2} М, з — при отмывании

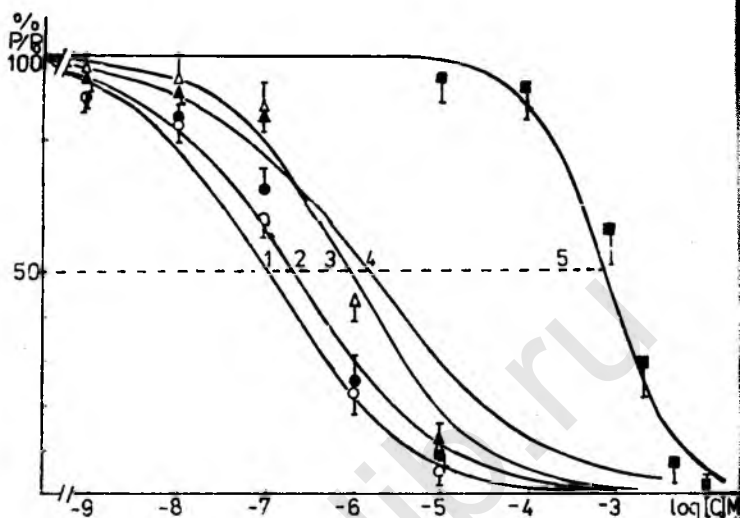


Рис. 3.5. Зависимость силы сокращения миомерия от внешних концентраций рилонина — кривая 1, фенилгидина — 2, верапамила — 3, нолов маранца — 5. Точки соответствуют экспериментально установленным значениям силы сокращения сплошные кривые вычерчены согласно уравнению Хилла. Каждая точка — среднее 5—7 экспериментов.

Абсцисса — логарифм концентраций данных блокаторов в М, ордината — сила сокращения (в % к исходному уровню)

Кривые вычерчены с параметрами:

1-ая $K=1,0 \times 10^{-7}$ $M=0,55$,

2-ая $K=2,0 \times 10^{-7}$ $M=0,48$,

3-ая $K=8,7 \times 10^{-7}$ $M=0,62$,

4-ая $K=1,4 \times 10^{-6}$ $M=0,43$,

5-ая $K=7,0 \times 10^{-6}$ $M=1,07$

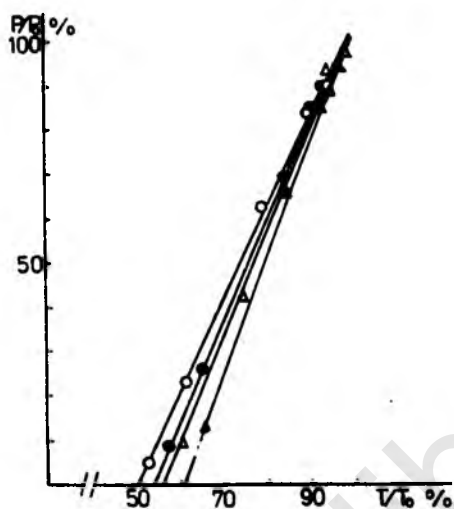


Рис. 3.6. Изменение длительности потенциалов действия и силы сокращения миомерия при исследуемых концентрациях — риодипина (o), феннгидина (●), верапамила (Δ), Mn^{2+} (▲)

Абсцисса — длительность потенциалов действия, ордината — сила сокращения (в % к исходному уровню, принятому за 100)

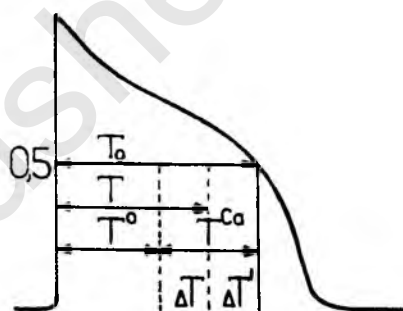


Рис. 3.7. Схематический пример потенциала действия (ПД) миомерия. Указана схема измерения длительности потенциалов действия и обозначения ее составляющих

T_0 — длительность ПД в отсутствии блокатора, T — длительность ПД при данной концентрации блокатора, T' — длительность ПД, независимая от кальциевого канала, T^{Ca} — длительность ПД, управляемая кальциевым каналом, $T = T - T'$, T' — укорочение T^{Ca} — при определенной концентрации блокатора

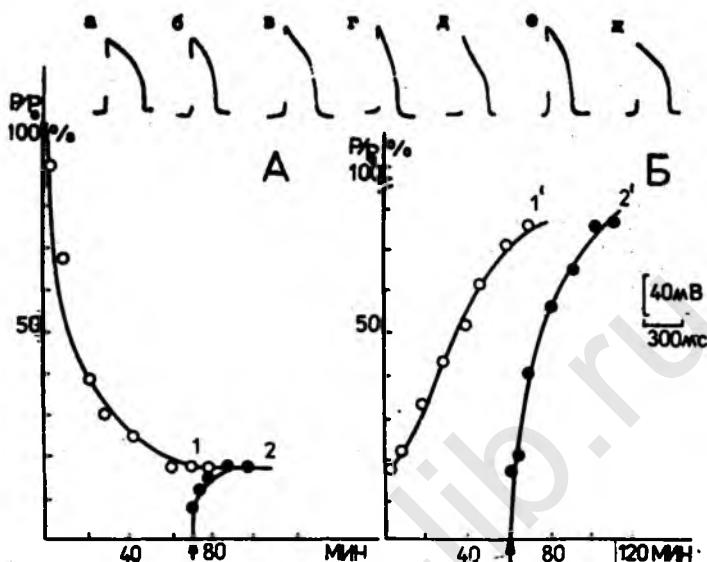


Рис. 4.1. Кинетика блокирования силы сокращения миомерии при 10^{-6} М флюндазина (А) и восстановления при отмывании исходным физиологическим раствором (Б)

Кривые 1, 1' — сила сокращения при флюндазине и отмывания соответственно в условиях ритмической стимуляции (контрольная полоска), кривые 2, 2' — сила сокращения после 70 мин действия флюндазина и отмывания соответственно в условиях покоя (полоска вторая). На вставке примеры записей потенциалов действия: и — контрольной полоски в норме, б — после 70 мин действия флюндазина при стимуляции, в — в норме второй полоски, г — после 70 мин действия флюндазина в условиях покоя (в первую мин после включения стимуляции), д — после 60 мин отмывания в условиях покоя, ж — то же после 20 мин стимуляции. Стрелка — момент включения стимуляции. Абсцисса — время перфузии (в мин), ордината — изменение силы сокращения (в % к исходному уровню)

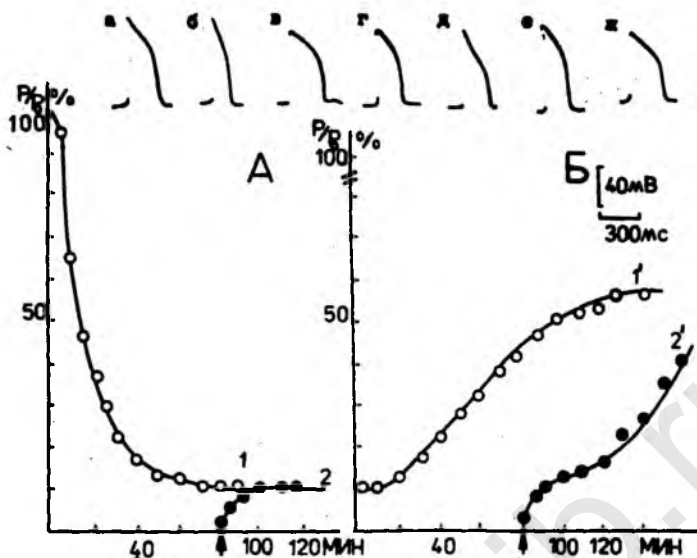


Рис. 4.2. Кинетика блокирования силы сокращения миомерия при 10^{-4} М фенигидина (А) и восстановления при отмывании изюдами физиологическим раствором (Б)

Кривые 1, 1' — сила сокращения пари фенигидине и при отмывании соответственно в условиях ритмической стимуляции (контрольная полоска), кривые 2, 2' — сила сокращения после 80 мин действия фенигидина и отмывания соответственно в условиях покоя (полоска вторая)

На вставке примеры записей потенциалов действия: а — контрольной полоски в норме, б — после 70 мин действия фенигидина при стимуляции, в — в норме второй полоски, г — после 80 мин действия фенигидина в условиях покоя (в первую мин после включения стимуляции), д — после 60 мин отмывания при стимуляции, е — после 80 мин отмывания в условиях покоя, ж — то же после 20 мин стимуляции. Другие обозначения соответствуют рис. 4.1

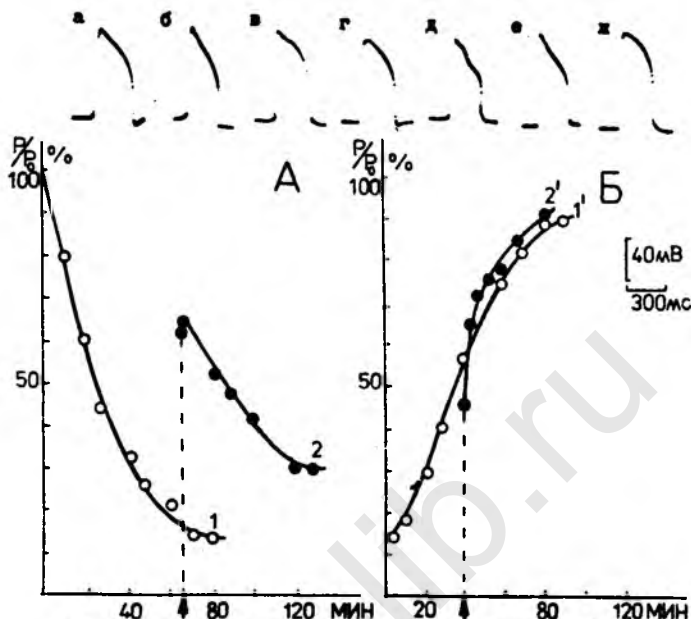


Рис. 4.3. Кинетика блокирования силы сокращения миометрия при 10^{-6} М верапамил (А) и восстановления при отмывании исходным физиологическим раствором (Б)

Кривые 1, 1' — сила сокращения верапамил в отмывании соответственно в условиях ритмической стимуляции (контрольная полоска), кривые 2, 2' — сила сокращения после 65 мин действия верапамил и отмывания соответственно в условиях покоя (вторая полоска)

На вставке примеры записей потенциалов действия: а — контрольной полоски в норме, б — после 70 мин действия верапамил при стимуляции, в — в норме второй полоски, г — после 65 мин действия верапамил в условиях покоя (в первую мин после включения стимуляции), д — после 50 мин отмывания при стимуляции, е — после 40 мин отмывания в условиях покоя, ж — то же после 20 мин стимуляции

Другие обозначения соответствуют рис. 4.1

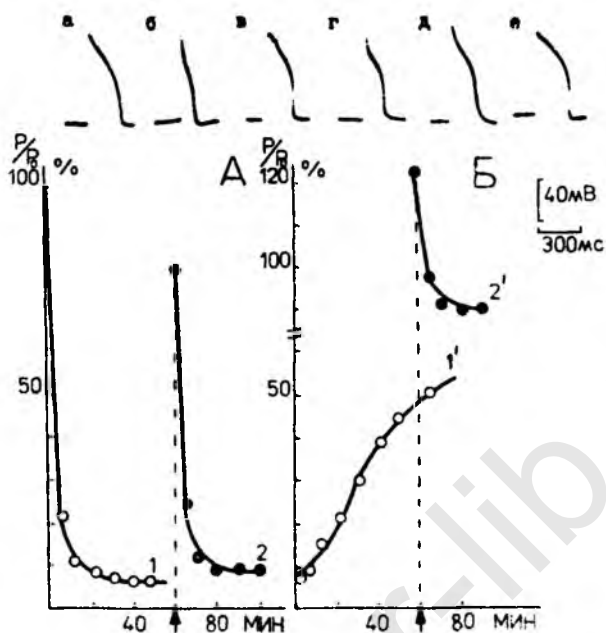


Рис. 44. Кинетика блокирования силы сокращения миомерия при 2×10^{-3} M ионов марганца (А) и восстановления при отмывании водным физиологическим раствором (Б)

Кривые 1, 1' — сила сокращения при Mn^{2+} и отмывании соответственно в условия ритмической стимуляции (контрольная волоска), кривые 2, 2' — сила сокращения после 60 мин действия Mn^{2+} и отмывания соответственно в условиях покоя (вторая волоска)

На вставке примеры записей потенциалов действия: а — в норме, б — после 40 мин действия Mn^{2+} при стимуляции, в — после 60 мин действия Mn^{2+} в условиях покоя (в первую мин после включения стимуляции), г — то же спустя 20 мин стимуляции, д — после 30 мин отмывания при стимуляции, е — после 60 мин отмывания в условиях покоя

Другие обозначения соответствуют рис. 4.1

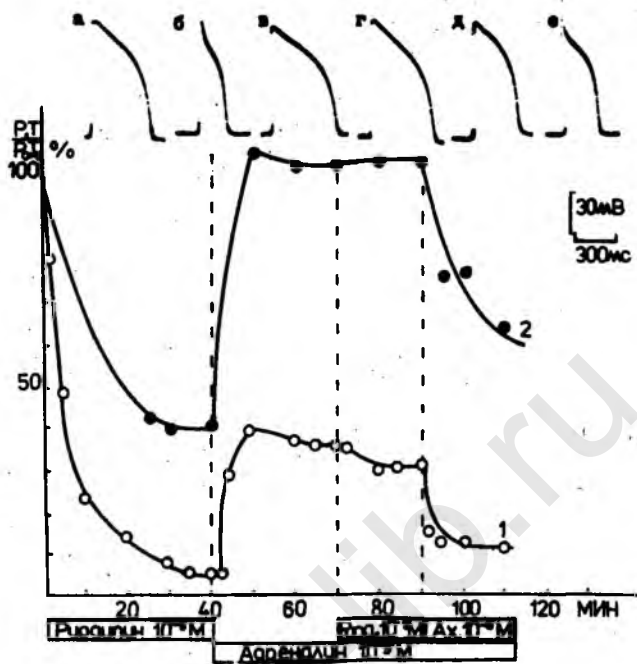


Рис. 5.1. Влияние реодинина (10^{-4} М) на силу сокращения и длительность потенциалов действия миоэлектрии в норме и на фоне адреналина (10^{-4} М)

Кривая 1 — сила сокращения, кривая 2 — длительность ПД

На иставле примеры записей ПД: а — в норме, б — после 30' мин действия реодинина, в — после 15 мин действия адреналина, г — после 15 мин совместного действия адреналина и реодинина (те же концентрации), д — после 10 мин действия 10^{-4} М адреналина и 10^{-4} М ацетилхолина, е — после 10 мин отмывания физиологическим раствором Рингера

Абсцисса — время перфузии (в мин), ордината — изменение силы сокращения и длительности ПД (в % к исходному уровню)

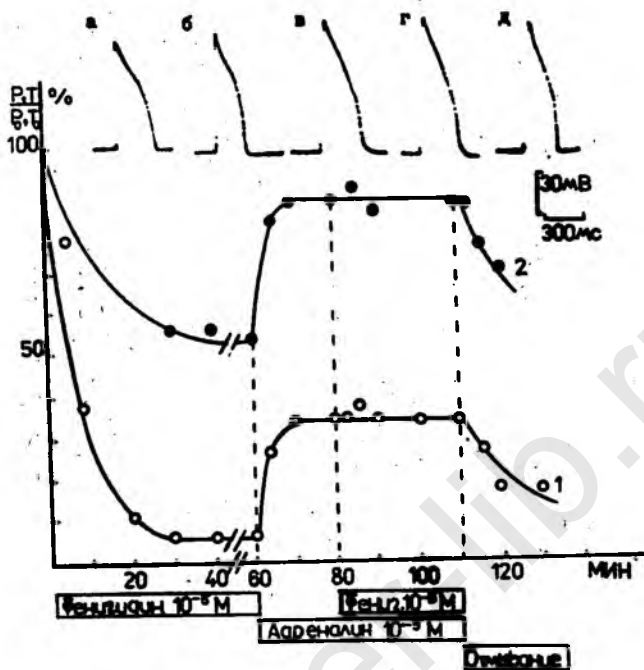


Рис. 5.2. Влияние фенилгидрина (10^{-5} М) на силу сокращения и длительность потенциалов действия миометра в норме и на фоне адреналина (10^{-5} М)

Кривая 1 — сила сокращения, кривая 2 — длительность ПД (при стационарных значениях силы сокращения): а — в норме, б — после 30 мин действия фенилгидрина, в — после 30 мин действия адреналина, г — после 20 мин совместного действия адреналина и фенилгидрина (та же концентрация), д — после 8 мин отмывания исходным физиологическим раствором
 Другие обозначения соответствуют рис. 5.1

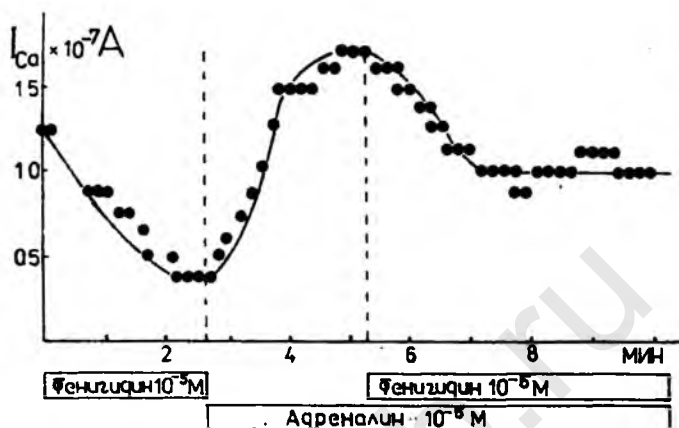


Рис. 53. Влияние фенилгидразина ($10^{-5} M$) на входящий кальциевый ток в норме и на фоне адреналина ($10^{-5} M$). Быстрый входящий натриевый ток исключен при помощи тетродотоксина $3 \times 10^{-4} M$. Абсцисса — время перфузии (в мин), ордината — величина входящего кальциевого тока, зарегистрированного при деполяризации мембраны ступенчатой потенциала в 70 мВ, потенциал покоя составлял — 75 мВ

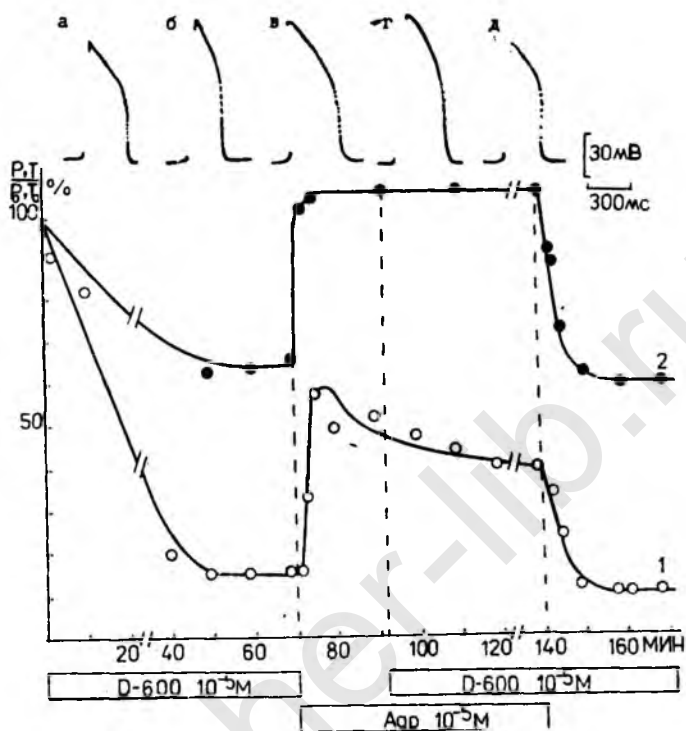


Рис. 5.4. Влияние верапамила (10^{-5} M) на силу сокращения и длительность потенциалов действия миокардия в норме и на фоне адреналина (10^{-6} M)

Кривая 1 — сила сокращения, кривая 2 — длительность ПД

На петле примера записей ПД (при стационарных значениях силы сокращения): а — в норме, б — после 50 мин действия верапамила, в — после 10 мин действия адреналина, г — после 17 мин совместного действия адреналина и верапамила (те же концентрации), д — после 10 мин действия верапамила (без адреналина)

Другие обозначения соответствуют рис. 5.1

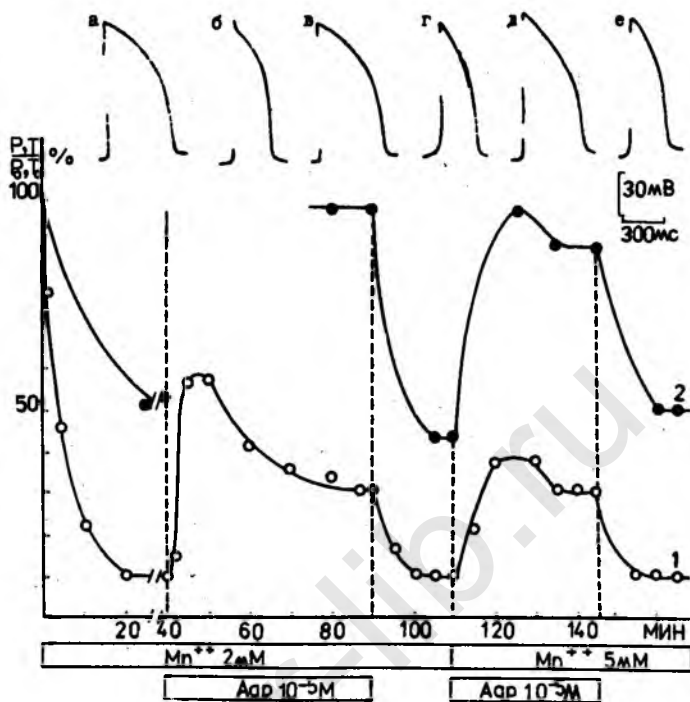
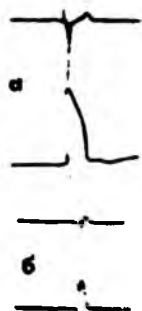


Рис. 5.5. Влияние ионов марганца на силу сокращения и длительность потенциалов действия миомерия в норме и на фоне адреналина (10^{-8} М)

Кривая 1 — сила сокращения, кривая 2 — длительность ПД

На вставке примеры зависимостей ПД (при стационарных значениях силы сокращения): а — в норме, б — после 40 мин действия 2×10^{-3} М Mn^{++} , в — после 40 мин совместного действия Mn^{++} и адреналина (те же концентрации), д — после 25 мин совместного действия 5×10^{-3} М Mn^{++} (без адреналина), д — после 25 мин совместного действия 5×10^{-3} М Mn^{++} и адреналина, е — после 15 мин действия 5×10^{-3} М Mn^{++} (без адреналина)

Другие обозначения соответствуют рис. 5.1



40 мВ
300 мс

Рис. 6.1 Пример экспериментальной записи кальциевых потенциалов действия и их первой производной: а - в норме, б - после 20 мин действия гипоксии.

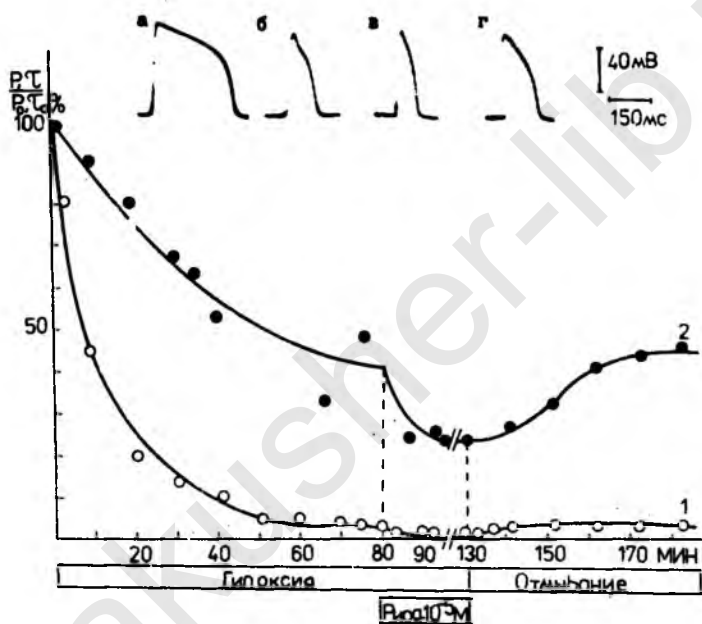


Рис. 6.2. Влияние флунаридина (10^{-5} М) на силу сокращения и длительность потенциалов действия миомерии на фоне гипоксии

Кривая 1 — сила сокращения, кривая 2 — длительность ПД

На вставке примеры записей ПД (при стационарных значениях силы сокращения): а — в норме, б — после 65 мин действия гипоксии, в — после 10 мин действия флунаридина на фоне гипоксии, г — после 45 мин отмыывания кислородсодержащим физиологическим раствором

Абсцисса — время перфузии (в мин), ордината — изменение силы сокращения и длительности ПД (в % к исходному уровню, принятому за 100%)

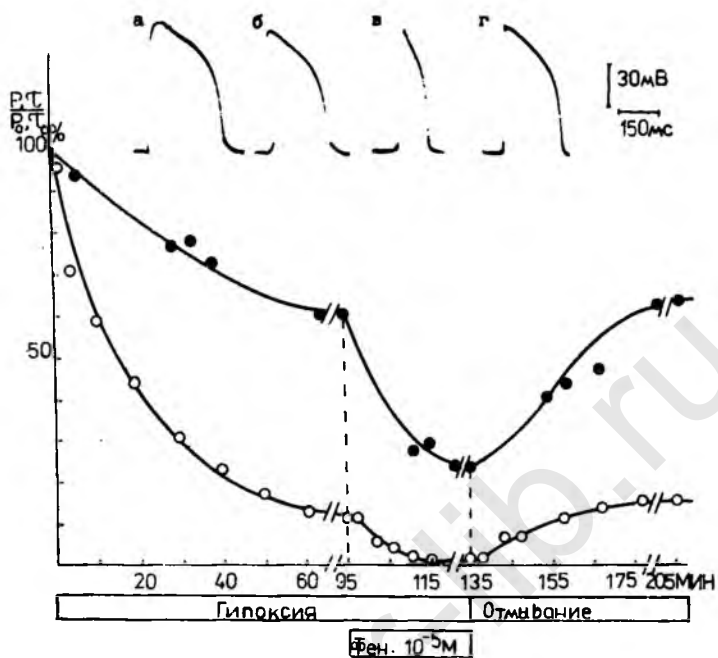


Рис. Влияние фениглидина (10^{-6} M) на силу сокращения и длительность потенциалов действия миомерия на фоне гипоксии

Кривая 1 — сила сокращения, кривая 2 — длительность ПД

На вставке — примеры записей потенциалов действия (при стационарных значениях силы сокращения): а — в норме, б — после 80 мин действия гипоксии, в — после 40 мин действия фениглидина на фоне гипоксии, г — после 60 мин отмывания кислородсодержащим физиологическим раствором Рингера

Другие обозначения соответствуют рис. 6.2

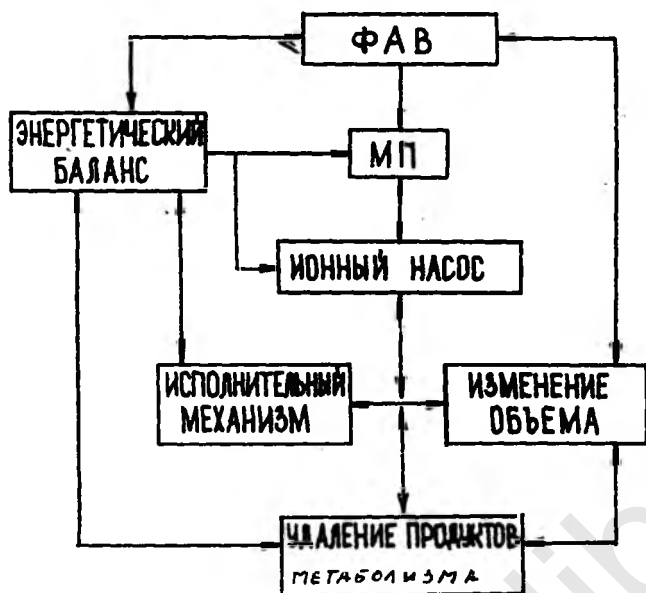


Рис. 9.1. Структурная схема матки, сократительная активность матки (МП мембраны потенциал)

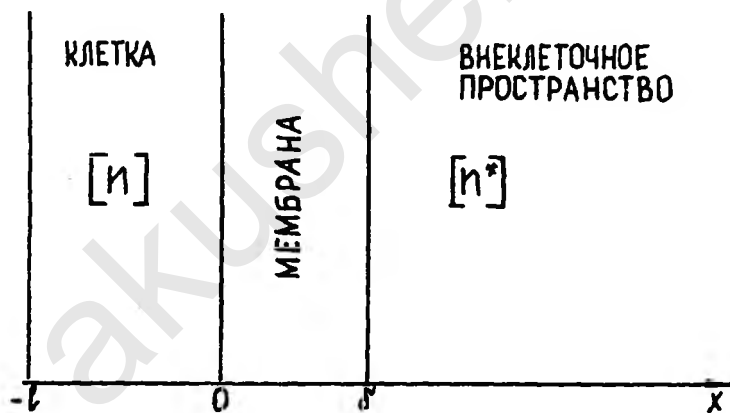


Рис. 9.2

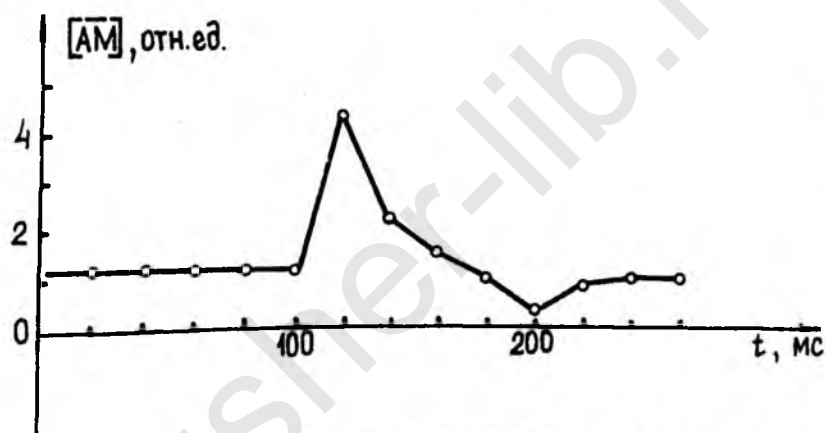
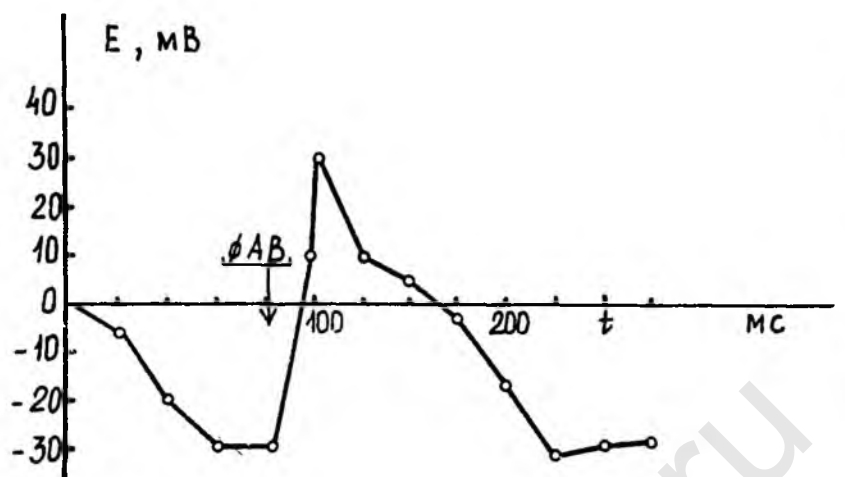


Рис. 9.3. Результаты расчета изменения МП клетки и ее сократительной активности в единичном сокращении