

Е. Т. МИХАЙЛЕНКО, М. Д. КУРСКИЙ, В. В. ЧУБ

БИОХИМИЯ РОДОВОГО АКТА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

акusher.ru

Е. Т. МИХАЙЛЕНКО, М. Д. КУРСКИЙ, В. В. ЧУБ

БИОХИМИЯ РОДОВОГО АКТА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Киев „Здоров'я“ 1980

ОТ АВТОРОВ

Роды являются сложным и малоизученным физиологическим актом. Все физиологические процессы в матке реализуются через первичное их звено — биохимические превращения веществ и энергии на различных уровнях клеточных организаций. Вопросы биохимии родового акта изучены крайне недостаточно.

Слабая непродуктивная родовая деятельность приводит к выраженному утомлению мускулатуры матки, нарушению ее моторной функции, общему утомлению рожениц и оказывает весьма отрицательное влияние на состояние плода и новорожденного.

Исследования, проведенные за последние десятилетия, позволили сделать вывод, что патогенез нарушений сократительной деятельности матки обусловлен многообразием факторов. Ведущую роль в развитии слабости родовой деятельности отводят биохимическим процессам в самой матке, необходимый уровень которых обеспечивают нервные и гуморальные факторы (Е. Т. Михайленко, 1963, 1978; Н. С. Бакшеев, 1970, 1974; М. Д. Курский, 1974).

В результате изучения вопросов механохимии мышцы матки в норме и патологии получены новые данные о патогенезе нарушений сократительной деятельности матки в родах. Параллельно с этим проводились исследования, которые позволили создать новые терапевтические средства для лечения беременных и рожениц со слабостью родовой деятельности, с другими видами патологии (Л. В. Тимошенко, 1965; Н. С. Бакшеев, 1970, 1974; В. И. Грищенко, 1973).

Сложность проблемы и малоизученность патогенеза нарушений сократительной функции матки в родах привели к разработке множества схем и методов лечения при данной патологии. Многообразие причин, обусловливающих слабость родовой деятельности, и не всегда удовлетворительные результаты лечения являются основанием для изыскания новых более эффективных средств борьбы с этой патологией.

Проблема нарушения сократительной функции матки в родах сложна и требует комплексного изучения не только акушерами-гинекологами, но также и биохимиками, физиологами, биофизиками, фармакологами и эндокринологами. В настоящее время получены новые данные, раскрывающие патогенез нарушения сократительной функции матки в родах. Изменилось и клиническое течение родов при недостаточности изгоняющих сил, что в значительной степени обусловлено увеличением массы рождающихся детей.

Если сведения, изложенные в данной монографии, обогатят практического врача современными знаниями по биохимии, биофизике, физиологии, электрофизиологии и эндокринологии родового акта и методами его регуляции, авторы будут считать поставленную задачу выполненной.

akusher-lib.ru

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОМЕТРИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ. ОБЩАЯ БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОКРАТИТЕЛЬНОГО АППАРАТА МИОМЕТРИЯ

Гладкая мускулатура вообще и матки в частности с биохимической точки зрения изучена сравнительно мало. Сокращение гладких мышц обуславливается такого же рода химическими процессами, как и поперечных полосатых. Сократительная способность мышцы зависит от целого ряда факторов. Для акта сокращения необходимо в первую очередь возникновение возбуждения в нервной системе, затем проведение этого возбуждения по нервам и передача его на мышечное волокно; наличие в последнем белков, способных обеспечивать акт сокращения; наличие источника энергии, за счет которого может происходить сокращение.

Структурным элементом мышечного волокна поперечных полосатых мышц, осуществляющих сокращение, являются миофибриллы — волокнистые образования, идущие вдоль длинной оси клетки. Каждая миофибрилла в свою очередь состоит из множества тонких и толстых нитей — протофибрилл, которые и являются элементарными структурными единицами, обладающими сократительной способностью. Промежутки между миофибриллами заполнены саркоплазмой.

Гладкомышечные клетки позвоночных резко отличаются от поперечных полосатых мышц как по структуре, так и по химическому составу. Это одноядерные, веретенообразные, лишенные поперечной исчерченности клетки длиной в среднем 60—100 мкм, диаметром 4—5 мкм. Элементарные сократительные нити не объединены в обособленные миофибриллы, а расположены в виде множества отдельных тонких нитей фибриллярного актина. Система упорядоченных нитей миозина в гладкомышечных клетках отсутствует. Отдельные миозиновые нити по числу и размеру отличаются от толстых миозиновых нитей скелетных мышц. Часть миозина находится в деполимеризованной форме (тономиозин). Чрезвычайно слабо развита система саркоплазматического ретикулума (СР).

Воды в гладких мышцах больше, а миофибриллярных и саркоплазматических белков меньше, чем в поперечных поло-

сатых. Белков стромы в гладкой мускулатуре больше (И. И. Иванов, С. Ф. Коровкин, Г. П. Пинаев, 1977).

Долгое время из-за отсутствия точных методов не было четкой количественной и качественной характеристики белкового состава миофибрилл, саркоплазмы и стромы гладких мышц и других видов мышечной ткани.

В последнее время благодаря использованию достаточно информативных современных методов исследования — электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом, иммуноэлектрофореза, аффинной хроматографии и других — более точно охарактеризованы отдельные белковые фракции мышц.

Миофибрилярные белки миометрия. К основным белкам миофибрилл, обеспечивающим акт сокращения — расслабления, относят миозин, актин, актомиозин, а также группу белков, объединяемых ранее во фракцию Т-тропомиозин, тропонины, α -актинин, С-белок, креатинкиназу, дезаминазу адениловой кислоты и др.

Миозин — водорастворимый сложной структуры белок молекулярным весом 500 000 и составляет около 30—35 % сухой массы фибрилл. Как уже упоминалось, в гладкомышечных клетках отсутствует и часть его находится в деполимеризованной форме — тономиозин (Laszt, Hamoir, 1961).

Lowi, Poulsen и Vibert (1970), используя метод дифракции рентгеновских лучей под малыми углами на расслабленной гладкой мышце, показали существование меридиального рефлекса в 14,4 нм и таким образом установили присутствие толстых миозиновых филаментов. С помощью предложенного ими метода фиксации электронно-микроскопически были выявлены толстые лентоподобные нити миозина шириной 8 нм и длиной 3 мк. Актиновые нити окружены лентофиламентами миозина (Lowi, Small, 1970). В отличие от скелетных мышц, где миозиновые молекулы упакованы по типу голова — хвост и хвост — хвост, молекулы миозина гладкомышечных клеток располагаются лентоподобно, а головные части их расположены биполярно по обе стороны лентофиламентов. Последние имеют форму параллелепипеда, значительно вытянуты в длину и состоят из двух частей. Внутренний параллелепипед, являющийся основой филамента, состоит из кератиноподобного белка, который представляет собой субъединицы диаметром 75 нм, агрегированные бок к боку. Наружные части больших граней внутреннего параллелепипеда покрыты агрегированными миозиновыми молекулами.

В исследованиях последних лет сделаны попытки разработать конкретную модель сокращения гладкой мускулатуры, ис-

пользуя особенность структурной организации сократительных белков, которая противоречила модели скольжения, предложенной для скелетных мышц.

Учитывая уникальную обратную полярность миозиновых головок на симметричных сторонах лент, предполагается, что в период сокращения актиновые нити скользят вдоль лентофиламентов навстречу друг другу (Small, Squiri, 1972).

Актин составляет около 20% сухой массы фибрилл, мономерный актин (1-актин) представляет собой глобулы диаметром 55 нм с молекулярным весом 45 000—47 000.

В тонких нитях он организован в фибриллярном виде (Ф-актин), то есть в виде нанизанных бус. Молекулярный вес актина на два порядка выше, чем каждой глобулярной его молекулы. В клетке Ф-актин образует двойную суперспираль, формируя тонкие протофибриллы, то есть по своей структуре и организации в клетках миомерия он мало чем отличается от такового в поперечных полосатых мышцах. Г-актин постоянно связан с небольшим количеством АТФ. При переходе Г-формы актина в Ф-форму АТФ расщепляется до аденозиндифосфата (АДФ).

Актин может быть извлечен из мышцы только после деполимеризации его в глобулярную форму. Элементарные частицы (молекулы актина), полностью очищенные ацетоном от некоторых примесей, настолько малы, что лежат за пределами разрешающей способности даже электронного микроскопа (И. И. Иванов, 1961).

Актин обладает способностью соединяться с миозином и образовывать сократительный белковый комплекс — актомиозин.

Инактивация актина и потеря способности соединяться с миозином наступает при воздействии давлением 100 атм. Причем растворы актомиозина после воздействия давлением теряют свою вязкость в результате декомплексирования актомиозина на денатурированный актин и миозин, сохраняющий свою АТФ-азную активность.

Needham и соавторы (1963) приготовили из мышцы матки препараты, содержащие примерно 60% актина. Остальную часть препарата, по мнению авторов, составлял тропомиозин. Оказалось, что актин и миозин мышцы матки, также как и соответствующие белки скелетных мышц, обладают способностью комплексоваться в актомиозин и что свободный актин в мышце матки составляет всего лишь 5% белка осажденной фракции.

Миозин обладает нуклеозидтрифосфатгидролазной, главным образом аденозинтрифосфатгидролазной активностью, то есть он

способен гидролизовать (отщеплять) концевой остаток фосфата от АТФ и других нуклеотидтрифосфатов. Истинным субстратом АТФ-азы миозина является комплекс $Mg \cdot ATP^{2-}$, поэтому в присутствии ATP^{4-} и Mg^{2+} активность ее повышается; Ca^{2+} не повышает АТФ-азную активность миозина. Последняя связана с головной частью молекулы миозина. АТФ в свою очередь действует на механические свойства нитей актомиозина, особым образом отработанных, а также увеличивает их растяжимость и эластичность. Этим фактом была установлена реципрокность взаимодействия АТФ и сократительного белка мышц, являющаяся краеугольным камнем современного учения о механохимии мышцы. Исследования венгерских биохимиков показали, что соединение, называемое ранее миозином В, представляет собой сложный белковый комплекс — актомиозин, состоящий из двух белков: миозина и актина.

И если миозиновая АТФ-аза активируется ионами Mg^{2+} и угнетается Ca^{2+} , то АТФ-азная активность актомиозина стимулируется и ионами кальция, и ионами магния при низких концентрациях KCl . В бессолевой среде миозиновые гели практически не расщепляют АТФ.

Needham и соавторы (1963) впервые приготовили миозин из актомиозина матки путем ультрацентрифугирования в присутствии АТФ и магния.

Эти авторы показали, что выход миозина из мышцы матки небеременных крольчих невелик и составлял менее 1 мг/г влажной массы ткани мышцы. Полученный миозин лишь в некоторых случаях проявлял способность к связыванию актина. При обработке миозина из мышц матки трипсином образуется Н-меромиозин с коэффициентом седиментации, близким к аналогичному коэффициенту для препаратов из скелетных мышц (Kohen и соавт., 1961).

Актомиозин (синонимы: миозин В, α -миозин Дюбюиссона, S-миозин Вебера). Высокая вязкость растворов актомиозина, во много раз превышающая суммарную вязкость чистых препаратов актина и миозина, указывает на то, что актомиозин представляет собой не простую механическую смесь этих двух компонентов, но является новым соединением, обладающим особыми свойствами. Для образования актомиозина актин и миозин должны находиться в определенных стехиометрических отношениях: 3:1 (3 части миозина соединяются с 1 частью актина). При образовании актомиозинового комплекса АТФ-азная активность миозина сохраняется и становится Ca^{2+} -зависимой.

In vitro актомиозин может существовать в двух формах: фибриллярной и глобулярной. Фибриллярный (Ф) актомиозин образуется при соединении «кристаллизирующегося миозина» с так называемой Ф-формой актина (полимеризованным актином). Волокнистое строение актомиозина хорошо видно на электронных микрограммах, глобулярный же актомиозин получается соответственно в результате взаимодействия миозина с Г-актином (глобулярным актином). Сокращение актомиозина сопровождается превращением Ф-актина в Г-актин.

Актомиозиновый гель при выдувании через тонкую трубу в чистую воду или в солевой раствор с низкой ионной силой застывает в форме тонких нитей. Он сохраняет присущую миозину АТФ-азную активность, обладает способностью в присутствии АТФ резко сжиматься при известной концентрации K^+ и Mg^{2+} . При этом из актомиозинового геля выдавливается вода, то есть происходит синерезис коллоида и образуется компактный мало гидратированный белковый комочек. Предполагается, что сжатие актомиозина под влиянием АТФ лежит в основе феномена сокращения и живой мышцы.

Раствор актомиозина обладает, как и миозин, двойным лучепреломлением в световом потоке. При добавлении к раствору актомиозина АТФ происходит резкое снижение вязкости и уменьшается двойное лучепреломление, что объясняется диссоциацией комплекса на актин и миозин.

Действие АТФ на раствор актомиозина двухфазно: после кратковременного снижения вязкости актомиозина она снова повышается, достигая первоначальной величины, что объясняется устранением АТФ в результате ее ферментативного расщепления. В этих условиях образуется актомиозиновый комплекс.

Нити из миозина без примеси актина, приготовленные обычным путем, сократительной способностью не обладают. Актомиозин обладает контрактильной способностью. Вместе с тем имеются данные о том, что при определенной обработке миозина и приготовлении так называемых пленочных нитей они также способны сокращаться в присутствии АТФ.

Однако это положение оспаривается другими авторами, указывающими на трудность полного отделения миозина от следов актина.

Следовательно, актомиозин обладает характерной особенностью, которая отличает его от всех других белков организма,— это способность при одновременном изменении физико-химических свойств самого актомиозина реципрокно взаимодействовать с АТФ, вызывая ее распад.

При погружении в раствор АТФ актомиозиновые нити изменяют свои физико-химические свойства, вследствие чего их растяжимость увеличивается на 50—100%.

Взаимодействие между актомиозином и АТФ представляет собой тип реакции, в результате которой химическая энергия АТФ трансформируется в механическую и возникает движение — механо-химическая реакция.

Таким образом, наибольшее значение в акте мышечного сокращения имеют белки актомиозинового комплекса. Во время расслабления мышцы происходит диссоциация актомиозинового комплекса и актиновая система нитей выходит из миозиновой системы.

Приведенными исследованиями сделана попытка схематически связать в определенный механизм сокращения мышцы, установить взаимосвязь между основными сократительными белками мышц и их ферментной активностью, было разработано представление об АТФ как о важном источнике энергии для сокращения мышцы.

Ссаро (1948) одним из первых выделил из матки сократительный белок (актомиозин) и выявил, что его действие сходно с действием актомиозина скелетных мышц. Экстрагированный из мышц матки белок проявляет свойства, характерные для актомиозина поперечных полосатых мышц: АТФ вызывает снижение вязкости актомиозинового геля, а нити, полученные при его выдувании в воду, способны сокращаться и уплотняться при добавлении АТФ в присутствии определенной концентрации ионов кальция.

С учетом существующих различий молекулярной и структурной организации миозина в настоящее время все-таки принято положение о том, что акт сокращения различных видов гладких мышц, в том числе и миометрия, обеспечивается актомиозиновым комплексом.

Тропомиозин может быть получен в кристаллическом виде. Ферментативной, АТФ-азной, активностью этот белок не обладает. Миофибриллы содержат около 4% тропомиозина. Этот белок с чрезвычайно высоким процентом спирализации (до 90%) имеет длину 40 нм и диаметр 2 нм при молекулярной массе 70 000. Особенно высоко содержание тропомиозина в гладкой мускулатуре.

Тропомиозин обладает способностью переходить при отсутствии солей в очень вязкий гель, в котором с помощью электронного микроскопа легко обнаруживаются нити длиной до 30 нм и шириной 25 нм. В 0,16 моль КСl, то есть при той ионной силе, которая соответствует концентрации внутренне-

среды клеток теплокровных животных, тропомиозин сильно деполимеризован и имеет молекулярный вес около 120 000.

Тропомиозин резистентен по отношению к различным денатурирующим агентам.

Тропомиозин из мышцы матки был получен и изучен Tsao и соавторами (1954, 1955), которые установили, что около 10% всех миофибриллярных белков представлены нуклеотропомиозином, содержащим помимо тропомиозина также нуклеиновые кислоты. По данным Ledermaier и соавторов (1959), в небеременной матке количество тропомиозина составляет 7 мг/г ткани, а во время беременности его содержание снижается до 6 мг/г, тогда как содержание актомиозина повышается (И. И. Иванов и др., 1977). Saisle (1960), исследовавший уровень тропомиозина мышцы матки женщин, также обнаружил снижение его содержания во время беременности от 11 мг/г у небеременных до 8 мг/г у беременных. Тропомиозину отводят ведущую роль в осуществлении тонуса в гладких мышцах, считая, что этот белок проявляет значительную активность в сопротивлении растяжению благодаря изменениям коллоидно-химических свойств (И. И. Иванов и соавт., 1961; Seng и соавт., 1954; Laki, 1959).

Существуют две формы тропомиозина: тропомиозин А, или парамиозин,— водорастворимый белок и тропомиозин В, также растворимый в воде, но в отличие от первого, который обнаружен главным образом в составе волокон запирающей мускулатуры моллюсков, он находится в гладкой мускулатуре позвоночных. И. И. Иванов и другие (1977) считают, что тропомиозин является одним из компонентов фракции Т.

На основании того что Ca^{2+} регулирует процесс сокращения—расслабления, предполагается, что вышеперечисленные белки должны обладать Ca^{2+} -преципитирующими (связывающими) свойствами. Используя искусственный актомиозиновый комплекс, состоящий из актина и миозина, удалось показать, что, обладая АТФ-азной активностью, он не чувствителен к концентрации Ca^{2+} (Pegri, Grey, 1956). Эти данные позволили заключить, что нативный актомиозин содержит дополнительный белок, обладающий чувствительностью к Ca^{2+} . Таким белком оказался тропонин, он отнесен к числу регуляторных (Katz, 1966).

Тропонин. Наличие тропонина в гладких мышцах оспаривалось многими авторами, которые считали, что сокращение этого вида мышц регулирует кальций за счет связывания его двумя легкими цепями миозина (Ebashi, 1972; Driska, Hartshorne, 1975; Takuchi, Tonomura, 1977; Small, Sobieszek, 1977).

Однако тропонин-тропомиозиновый комплекс выделен из миомеритрия и кровеносных сосудов, что свидетельствует о сходстве регуляторных механизмов во всех видах мышц (Carsten, 1971; Sparrow, Vockhmeer, 1972). Молекулярный вес тропонина составляет 70 000 — 80 000 и имеет довольно высокий процент α -спирализованных участков из-за высокого содержания пролина и по гидродинамическим показателям имеет глобулярную форму (М. М. Заалишвили, 1971) и является акцептором Ca^{2+} . В молекуле тропонина обнаружено 4 участка связывания Ca^{2+} (Porter, Gergely, 1973). Из экспериментов на белой мышце Ashly и Caldwell (1974) сделали заключение, что одна функциональная единица контрактильного аппарата, которая включает 7 мономеров актина, 1 молекулу тропомиозина и 1 молекулу тропонина, содержит 2 участка специфического связывания Ca^{2+} .

В результате разделения тропонина выделено 3 компонента: кальцийсвязывающий (тропонин С), ингибиторный (тропонин I) и тропомиозинсвязывающий (тропонин Т) (Greaser, Gergely, 1973).

Тропонин С — полипептид с молекулярным весом 17 000—20 000 с высоким содержанием аспарагиновой и глутаминовой аминокислот. Размер его глобулы $\approx 3,5$ нм. Он претерпевает существенные конформационные изменения при связывании Ca^{2+} . В присутствии Ca^{2+} тропонин С образует прочный комплекс с тропомионом I, который представляет собой полипептид с молекулярным весом 22 000—26 000, содержащий высокий процент основных аминокислот. Тропонин I ингибирует образование актомиозинового комплекса и АТФ-азную активность. В настоящее время считают, что тропонин I образует прочные комплексы с тропомионом С, Г-актином и с Ф-актином, содержащим в бороздках двойной суперспирали тропомиозин.

В результате связывания Ca^{2+} тропомионом С и в связи с его конформационной перестройкой через тропонин I передается сигнал на сократительные белки, то есть инактивируется ингибирующее действие тропонина I и обеспечивается взаимодействие актина с миозином.

Тропонин Т — полипептид с молекулярным весом 36 000—40 000, образующий прочный комплекс с тропомиозином. Он также способен реагировать с тропомионом С и структура комплекса зависит от концентрации Ca^{2+} (Ebashi и соавт., 1973). В комплексе с тропомионом С тропонин Т не может образовывать прочных агрегатов с актином. Комплекс тропонин I — тропонин С достаточно прочно связывается с тропомиозином в присутствии тропонина Т. Таким образом, тропонин Т спо-

собен взаимодействовать со всеми компонентами тропонина, тропомиозином и Ф-актином.

Считают, что активирующая роль кальция в процессе взаимодействия актина и миозина состоит не в стимуляции АТФ-азной функции миозина, а в снятии его тормозящего влияния на взаимодействие актина и миозина. Из всех мышечных белков тропонин вступает в обратимую реакцию с Ca^{2+} . Константа связывания ионов Ca^{2+} тропонином совпадает с константой взаимодействия актина и миозина. Из общего количества кальция, связываемого миофибриллами, на долю тропонина приходится 87%. В соответствии с гипотезой (Ebashi, 1968) в условиях покоя, когда в мышечной клетке нет свободного Ca^{2+} или определяется его допороговая концентрация (меньше 10^{-7} моль), тропонин посредством тропомиозина блокирует те участки актина, которые взаимодействуют с миозином (репрессия актина тропонином). При увеличении свободного кальция выше порогового уровня эти участки вступают во взаимодействие с тропонином и снимают его репрессивное влияние. Sonnenblick (1969) установил эквимольную основу этого взаимодействия, а именно: 70 мкмоль Ca^{2+} на 1 кг массы ткани вступают в реакцию обратимого связывания с 70 мкмоль тропонина и обеспечивают полную активацию актомиозина. Расслабление мышцы происходит тогда, когда ионы кальция переходят из сократительной миофибриллярной системы в саркоплазматический ретикулум клетки или выкачиваются из нее.

Ионы кальция выступают как фактор, устраняющий репрессию (подавление) сокращений, тропонин — как рецептор кальция, а тропомиозин действует как посредник между тропонином и актином, являясь непосредственным ингибитором активируемой Ca^{2+} реакции между актином и миозином. Каков молекулярный механизм этого процесса, покажут дальнейшие исследования.

Тонактомиозин. Выделен из мышцы матки как своеобразная форма актомиозина (И. И. Иванов и др., 1977). Данная форма актомиозина может быть экстрагирована из мышцы при помощи растворов с низкой ионной силой, примерно 0,05 моль KCl и осаждена из растворов в присутствии небольших количеств АТФ.

При этом выход тонактомиозина из 1 г мышцы небеременной матки составлял 2,4 мг, а выход актомиозина — 2,2 мг. Считают, что значительная часть сократительного белка матки может быть в форме тонактомиозина.

Белки саркоплазмы. Белки, входящие в состав саркоплазмы, относятся к протеинам, растворимым в солевых средах с низ-

кой ионной силой (например 0,03 моль KCl). Они составляют около 30% всех белков поперечного полосатого мышечного волокна (Иванов И. И. с соавт., 1959). К ним относятся водорастворимые белки: миоген, миоальбумин, миоглобин, а также другие белки, которые изучены недостаточно в гладких мышцах теплокровных животных.

Миоген представляет собой группу белков, обладающих близкими физическими и химическими свойствами. В эту группу входят ферменты, принимающие участие в процессах гликолиза, такие как альдолаза, фосфоорилаза, фосфогексокиназа и некоторые другие. Миоген может быть разделен путем высаливания сернокислым аммонием на миоген А и миоген Б, в состав которого входят альдолаза, глицерофосфатаза и ряд дегидрогеназ. О свойствах и особенностях миогена Б в настоящее время известно немного.

Миоальбумин. Высокий уровень его обнаружен в эмбриональной мускулатуре и саркоплазме гладких тонических мышц (И. И. Иванов, В. Д. Блохина, 1955; Срегах, 1951; Dubuisson, 1954). По данным Б. С. Касавиной и М. В. Уманской (1958), на долю миоальбумина в гладких мышцах приходится 12—18% белков саркоплазмы. Миоальбумин играет определенную роль в синтезе белков мышечного волокна, в частности актомиозинового комплекса.

Миоглобин. В саркоплазме красных мышц содержится белок миоглобин, принимающий участие в снабжении мышц кислородом. По строению миоглобин относится к группе сложных белков — хромопротеидов (П. А. Верболович, 1961). Мускулатура матки женщины содержит относительно невысокий уровень миоглобина — около 0,28 г/100 г сухой массы. Миоглобин подобно гемоглобину выполняет дыхательную функцию (способствуя поглощению кислорода из крови и его использованию в окислительных процессах, протекающих в мышечной ткани), роль депо кислорода и переносчика его в мышцах, а также внутриклеточного катализатора. На основании современных данных миоглобин можно рассматривать как «примитивный» дыхательный пигмент, который играет роль кратковременного резерва кислорода в мышцах.

Белки стромы. В миометрии на долю белков стромы приходится до 50% всех мышечных протеинов (И. И. Иванов и соавт., 1959; Н. И. Миревич, 1961). Белки стромы мышцы матки представлены главным образом коллагеном (Needham и соавт., 1957, 1963; Cretius, 1959). Многие авторы считают, что строма гладкой мышцы матки состоит преимущественно из относительно инертных белков, не принимающих непосред-

ственного участия в мышечной деятельности. Однако, по данным Л. И. Чернышевой (1971), аргирофильная сетчато-волоконистая структура миометрия участвует в сократительной деятельности. Кроме того, известно, что основным аргирофильным веществом мышцы матки женщин является коллаген. Поэтому нельзя полностью отрицать участие коллагена в сократительной деятельности матки.

К соединительнотканным белкам миометрия относятся коллаген и эластин. Общее содержание коллагена и эластина в миометрии зависит от возраста женщины и составляет в среднем 39,5% сухой массы ткани. В шейке матки общее количество этих белков выше и составляет около 47,3%, однако количество эластина выше в теле матки (17,9%), чем в шейке (7%), где главную массу белков составляет коллаген. Гипертрофия и гиперплазия мышечных элементов в матке во время беременности сопровождается уменьшением в 1,5 раза содержания коллагена (Needham и соавт., 1957).

Следовательно, в настоящее время намечается большой прогресс в плане изучения структуры и функций миофибриллярных белков. Применение современных методов исследования позволило уточнить ряд принципиальных вопросов по классификации и определению биологической активности белков, а также исключить отдельные непонятные и не расшифрованные ранее их фракции. В дальнейшем необходимо уточнить фракционный состав и функцию белков миометрия и понять механизм их взаимосвязи при различных состояниях организма.

В последнее время было показано, что очищенный интактный миозин связывает актин в двух специфических участках с образованием актомиозина. Эти участки сосредоточены в SF-фрагментах молекулы миозина. Данные участки расположены в головке молекулы миозина и ответственны за его АТФ-азную активность. Свободная энергия, образованная при расщеплении АТФ в активных центрах актомиозина, используется для сокращения живой мышцы. Таким образом, механическая работа, производимая различными контрактильными аппаратами живой клетки, выполняется за счет энергии, аккумулированной в фосфатных связях АТФ. Вопрос о том, каким образом энергия АТФ используется для приведения в действие того или иного контрактильного механизма, окончательно не решен. В настоящее время выдвигается гипотеза, что основным способом поглощения энергии, освобождающейся из реакций расщепления АТФ, являются конформационные изменения белка, сопровождающие связывание АТФ (Wolkoff и соавт., 1974). Центральным процессом в механизме мышечного сокращения

можно считать взаимодействие АТФ с АТФ-азным центром миозина, сопровождающееся специфическим взаимодействием актина и миозина. Физико-химические изменения в актомиозине под действием АТФ, обычно регистрируемые по изменению вязкости, светорассеивания и двулучепреломления, вызваны образованием фермент-субстратного комплекса, а восстановление этих свойств актомиозина — распадом этого комплекса после завершения гидролиза АТФ.

Эксперименты Varany (1967) подтвердили роль АТФ в мышечном сокращении и выявили корреляцию АТФ-азной активности и скорости мышечного сокращения. Работа была выполнена на миозиновых молекулах, выделенных из 14 различных мышц млекопитающих, низших позвоночных и беспозвоночных. В результате сделан вывод, что Ca^{2+} -активируемые АТФ-азные активности миозинов были в основном прямо пропорциональны скорости сокращения соответствующих мышц. Температурные коэффициенты Ca -активируемой АТФ-азной активности были такими же, как и для скорости сокращения мышц.

Сократительный механизм сходен в различных типах мышц. Во всех случаях он состоит из сократительных белков актина и миозина, запускается ионами кальция и зависит от АТФ как непосредственного источника энергии (Ruegg, 1971). Зависимость АТФ-азной активности от ионов Ca^{2+} контролируется тропонин-тропомиозиновой системой (или регуляторными белками), которые входят в состав миофибрилл. Актомиозин гладких мышц состоит из миозина, содержащего легкие цепи, актина и тропомиозина. Единственным компонентом актомиозина, способным связывать Ca^{2+} с достаточным сродством и селективностью, является миозин (Driska и соавт., 1975).

Несмотря на универсальность сократительного механизма, АТФ-азные активности различных типов мышц резко отличаются. АТФ-азная активность актомиозина гладких мышц в 7—10 раз ниже, чем скелетных.

Общими ферментативными свойствами миозиновых молекул скелетных и гладких мышц является способность гидролизовать АТФ и одновременно катализировать реакцию изотопного обмена кислорода между H_2O^{18} среды и P_i , отщепляющимся от АТФ (И. Е. Красовская и др., 1977).

Различия в АТФ-азной активности различных видов актомиозинов обусловлены миозиновым компонентом, несмотря на то что актин является активатором миозиновой АТФ-азы в физиологической ионной среде (Ruegg, 1968). Подтверждением этому могут служить опыты с синтетическим актомиозином. Синтетические актомиозины, полученные из кроличьего актина

(белые скелетные мышцы) и миозина из медленных и быстрых мышц, различаются по активности. АТФ-азная активность полученных актомиозинов соответствует активности нативных актомиозинов (Вагану, 1967).

Миозиновые молекулы гладких и поперечных полосатых мышц отличаются по аминокислотному составу (Вагану, 1966), иммунологическим свойствам (Тінок, 1965) и восприимчивости к трипсину. Таким образом, низкая АТФ-азная активность актомиозина гладких мышц может быть обусловлена составом и особыми структурными свойствами миозиновых молекул (Murphy и др., 1969).

Некоторые авторы отмечают очень низкую АТФ-азную активность актомиозина миометрия. Wacshberger (1971) объясняет эту особенность АТФ-азы актомиозина миометрия следующим образом. Если связывать низкую начальную вспышку, а она у актомиозина миометрия в 18 раз ниже в сравнении с актомиозином скелетной мышцы, с более прочным фосфорилированным (промежуточным) продуктом (по Топопига, 1966), то и скорость АТФ-азной реакции должна быть ниже. С другой стороны, согласно теории Morales и соавторов (1952), связывание АТФ приводит к конформационным изменениям активного центра миозина, который зависит от мышечных сокращений. И если учесть, что скорость оборота молекул АТФ на активном центре миозина гладких мышц меньше, чем на активном центре миозина скелетных мышц (Вагану, 1967), то должно наблюдаться снижение скорости конформационных изменений белка. Таким образом, низкая АТФ-азная активность актомиозина миометрия объясняется специфическим взаимодействием АТФ с миозином. Эта специфика, вероятно, связана со структурными особенностями миозиновых молекул гладких мышц миометрия.

Если такой механизм регуляции скорости мышечного сокращения приемлем, то это подтверждает данные Вагану (1967) о том, что АТФ-азная активность миозина различных мышц взаимосвязана со скоростью их сокращения. Одна и та же мышца, по-видимому, не может быть предназначена как для быстрого сокращения, так и для поддержания тонуса. Тоническое сокращение, характерное для гладкой мускулатуры, предполагает низкую ферментативную активность миозинового компонента.

АТФ-азы актомиозиновых комплексов различных типов мышц по-разному реагируют на изменения условий окружающей среды (ионной силы, кофакторов, рН, температуры). В. А. Энгельгардт и М. Н. Любимова (1942) обнаружили два максимума

АТФ-азной активности миозина: первый — при рН 6,0, второй — при рН 9,0.

Сравнительные исследования гладких мышц (Wacshberger и др., 1971; Driska, 1975) подтвердили наличие двух максимумов АТФ-азной активности миозина и актомиозина.

Характер зависимости АТФ-азной активности от рН среды для исследованных мышц различный. Указанные выше работы, а также ряд исследований по влиянию модификаторов на АТФ-азную активность позволяют сделать вывод о том, что активные центры исследованных миозинов, вероятно, имеют различную структуру.

Изменения АТФ-азной активности от рН среды, вероятно, зависят от перераспределения зарядов и связанных с этим изменений в балансе водородных и гидрофобных связей в молекуле, что может привести к новым конформационным состояниям. Однако этот вопрос далеко еще не изучен.

Так как АТФ-азная активность актомиозина определяется миозиновым компонентом, то температурная зависимость АТФ-азной активности актомиозина близка к температурной зависимости миозиновых молекул. Ферментативная активность актомиозина гладких мышц плавно повышается начиная с 10 до 25° С, затем с 30 до 50° С происходит резкое повышение ее, после чего отмечается резкий спад ферментативной активности, вероятно, связанный с температурной деградацией молекул (В. Н. Дубонос, 1976). Проведя сравнительные исследования АТФ-азной активности миозинов скелетных и гладких мышц, М. М. Заалишвили и сотрудники (1966) нашли, что гладкомышечные белки более термостабильны и имеют температурный максимум при 50° С, в то время как для поперечных полосатых мышц он равен 36° С.

Отмеченные различия в зависимости АТФ-азной активности от рН и температуры объясняются различиями в структуре активного центра миозина гладких и скелетных мышц (В. Н. Дубонос, 1976; Cohen и др., 1976).

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АКТОМИОЗИНА МИОМЕТРИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ МАТКИ И ФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ БЕЛКОВ МИОМЕТРИЯ

В настоящее время в литературе нет достаточных сведений об изменении физико-химических свойств актомиозина миометрия при нормальных и осложненных слабостью родах. Изучение физико-химических свойств актомиозина миометрия в зависимости от физиологического состояния матки и особенно при нарушениях ее сократительной деятельности может дать акушерам не только факты теоретического значения, но и помочь в изыскании средств и методов управления биохимическими процессами при нарушениях сократительной функции матки.

Как показали наши исследования, содержание актомиозина в миометрии изменяется с изменением функционального состояния матки. В небеременной матке актомиозин составляет 2,2 мг/г сырой ткани. По данным Michael (1974), в детородном возрасте актомиозин в миометрии небеременной матки составляет 1,8—2,5 мг/г сырой ткани.

Как показали наши исследования, в родах содержание актомиозина в миометрии женщины увеличивается более чем в 5 раз, а при патологических родах — слабости родовых сил — наблюдается резкое (в 2 раза) уменьшение его по сравнению с нормальными родами. Таким образом, при различных функциональных состояниях миометрия отмечается различное содержание в нем актомиозина.

Определение содержания актомиозина в миометрии крольчих при экспериментальной слабости родовых сил также показало значительное снижение содержания актомиозина — в 1,5 раза (слабость родовой деятельности вызывалась путем утомления матки в родах в экспериментальных условиях).

Снижение актомиозина в миометрии при рассматриваемой патологии, вероятно, может быть связано с нарушением синтеза сократительных белков или их экстрагируемости в связи с изменением их физико-химических свойств.

Л. С. Персианинов (1971), Н. В. Богоявленская (1971) связывают низкое содержание сократительных белков при

слабости родовых сил со снижением уровня РНК в миометрии, а также с гормональными нарушениями. Как отмечают авторы, при слабости родовых сил отношение РНК/ДНК составляет $1,15 \pm 0,04$, в то время как при нормальных родах оно достигает величины $1,88 \pm 0,1$. При указанной патологии также усиливается гликолитический распад углеводов, снижена активность ЛДГ (Н. В. Богоявленская, 1971; Н. С. Бакшеев, 1973).

Нарушение энергетического обмена вызывает угнетение генетического аппарата клетки. Учитывая снижение уровня рибосомальных РНК при слабости родовых сил и усиления гликолитического распада углеводов, можно предполагать изменения в регуляции биосинтеза белка при указанной патологии в родах. Влияние на генетический аппарат клетки могут оказывать многие метаболиты при различных функциональных состояниях организма, в результате чего синтезируются белки с измененной структурой и функцией (М. Ф. Гулый, 1975, 1977).

Вероятно, снижение синтеза актомиозина при слабости родовых сил может быть обусловлено не только генетическим, но и метаболическим аппаратом клетки, в частности в результате его вариабельности под влиянием факторов внешней и внутренней среды.

Следовательно, обнаруженное нами изменение содержания актомиозина при слабости родовой деятельности может характеризовать нарушения функции или структуры генетического или метаболического аппарата клетки миометрия.

Содержание нуклеотидных компонентов в актомиозиновом комплексе миометрия. Актомиозин матки содержит нуклеопротеидный комплекс и обладает большим светопоглощением, что свидетельствует о наличии в составе актомиозина матки нуклеотидных компонентов (Needham, 1963; Gröschell, 1971).

В связи с вышеизложенным мы определяли в актомиозине небеременной и рожавшей матки содержание нуклеотидных компонентов. Установлено, что актомиозиновый комплекс миометрия при нормальной родовой деятельности содержит их в 1,7 раза меньше, чем актомиозин небеременной матки. Таким образом, изменение функционального состояния рожавшей матки сопровождается изменением соотношения актомиозин/нуклеотид в актомиозиновом комплексе ее. С изменением этого соотношения мы связываем увеличение в 9—10 раз АТФ-азной активности актомиозина рожавшей матки, то есть она приближается к активности скелетных мышц. При слабости родовой деятельности содержание нуклеотидных компонентов в акто-

миозиновом комплексе миометрия женщин снижено на 10% в сравнении с нормальными родами. По данным Н. В. Богоявленской (1972), при слабости родовых сил содержание нуклеиновых кислот в тканях миометрия женщин снижено на 40%. Следовательно, наряду с изменением содержания актомиозина в миометрии при беременности и родах изменяется и его состав, что проявляется в изменении соотношения актомиозин/нуклеиновые кислоты. Это, по-видимому, влияет на физико-химические свойства актомиозина.

Суперпреципитация актомиозина миометрия — процесс уплотнения агрегатов миозина с нитями актина — в какой-то степени отражает способность мышцы сокращаться. Сократимость является исключительным свойством актомиозина. Актомиозин — функционально единая система, объединяющая как ферментативные, так и сократительные функции. Изучение зависимости суперпреципитации актомиозина от концентрации АТФ позволило установить, что низкая концентрация Mg-АТФ-комплекса активирует, а высокая его концентрация ингибирует суперпреципитацию и АТФ-азную активность актомиозина.

На скорость и степень суперпреципитации сократительных белков влияет концентрация белка, АТФ, ионы K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} , рН, температура.

Скорость и степень суперпреципитации актомиозина гладких мышц при введении катионов двухвалентных металлов и АТФ ($1 \cdot 10^{-4}$ моль) значительно ниже, чем скелетных. Выявленные различия в скорости и степени суперпреципитации актомиозиновых комплексов скелетных и гладких мышц вызваны различной структурной организацией этих комплексов (П. Г. Богач и соавт., 1973).

Поскольку по различиям скорости суперпреципитации можно судить о различиях в структурной организации актомиозиновых комплексов, мы провели исследование суперпреципитации актомиозиновых комплексов миометрия человека и животных при различных функциональных состояниях матки. Проведено также сравнительное исследование с актомиозиновым комплексом скелетных мышц.

Самую высокую степень суперпреципитации (ΔD) имеет актомиозин скелетных мышц, для него характерна также и высокая скорость суперпреципитации: величина оптической плотности достигает максимального значения за 30 с.

Суперпреципитация актомиозина небеременной матки имеет очень низкую скорость — ΔD_{\max} наступает на 14—15-й минуте. Следовательно, и суперпреципитация актомиозинового геля при этих условиях очень низкая.

При тех же условиях сократительный комплекс рожавшей матки суперпреципитирует в значительной степени, и с увеличением концентрации ионов Ca^{2+} до 10 ммоль скорость суперпреципитации рожавшей матки приближается к скорости этого процесса в актомиозиновых нитях скелетных мышц. Но актомиозиновые комплексы указанных мышц значительно различаются по степени суперпреципитации.

Следовательно, актомиозиновые комплексы миометрия небеременной и рожавшей матки, проявляя значительные различия в скорости и степени суперпреципитации, вероятно, должны иметь различия в структурной организации.

Нами также исследовалась суперпреципитация актомиозиновых комплексов миометрия крольчихи при нормальной родовой деятельности (контроль) и при слабости родовых сил (модель). Суперпреципитация этих комплексов значительно отличается по кинетике. При относительно небольшой разнице в степени суперпреципитации этих комплексов скорость этого процесса для модели в 2—3 раза меньше, чем для контроля.

Механизм суперпреципитации актомиозина пока неизвестен, поэтому объяснить различия в скорости суперпреципитации актомиозина миометрия крольчих при нормальных родах и экспериментальной слабости родовой деятельности трудно. Однако можно сделать вывод, что при патологических родах в актомиозиновом комплексе возникают какие-то структурные изменения, которые проявляются снижением степени и особенно скорости суперпреципитации.

По мнению М. М. Заалишвили (1971), суперпреципитация зависит от суммарного заряда на актомиозине: если суммарный заряд положительный, система отвечает на действие АТФ сокращением, а если суммарный заряд отрицательный, АТФ расщепляется вхолостую. Опыты с реконструированными системами показывают, что ответ зависит от заряда актомиозиновой системы, который можно варьировать изменением рН среды, ионного состава, ионной силы и других факторов.

Исходя из этих положений, вероятно, можно также предполагать частичные изменения в перераспределении зарядов актомиозина модели под влиянием таких продуктов метаболизма, как молочная и пировиноградная кислоты, уровень которых при слабости родовой деятельности резко возрастает (Н. С. Бакшеев, 1970).

Выявленные различия в степени и скорости суперпреципитации актомиозиновых комплексов при различных функциональных состояниях миометрия человека и животных, вероятно, обусловлены их различной структурной организацией, что мож-

но определить при исследовании ферментативных свойств этих комплексов.

Зависимость АТФ-азной активности актомиозина миометрия от условий внешней среды. Одним из центральных процессов в механизме мышечного сокращения можно считать взаимодействие АТФ с АТФ-азным центром миозина, сопровождающееся специфическим взаимодействием актина и миозина.

Обширный экспериментальный материал последних лет приводит к мысли о том, что необходимо придавать все более важное значение конформационным перестройкам в механизме сокращения.

Так, Н. В. Самосудовой и соавторами (1972) было показано, что при сокращении тонических мышечных волокон происходит изменение размеров не только изотропных I-, но и анизотропных A-дисков. По мнению авторов, это свидетельствует о том, что помимо возможного скольжения нитей происходит перестройка структуры самих толстых протофибрилл. Исследованиями Г. М. Франка и соавторов (1973, 1974) установлено, что структура белкового материала, из которого построена цилиндрическая часть толстой нити, очень лабильна. Это проявляется в изменении структурной организации миофибрилл даже при небольшом изменении ионной силы. Предполагается, что впрыскивание Ca^{2+} в саркоплазму может вызвать изменение в структурной организации миозиновой нити, и эта конформационная перестройка играет важную роль в молекулярном механизме мышечного сокращения (Г. М. Франк, 1975).

Таким образом, изменяя условия внешней среды, вызывающие конформационные перестройки в молекулах сократительных белков, можно на молекулярном уровне выявить структурные нарушения при некоторых патологических процессах в мышцах.

Влияние ионной силы и ионов-активаторов на АТФ-азную активность. Высокая ионная сила, создаваемая растворами 0,5—0,6 моль KCl, вызывает конформационные изменения миозиновых молекул.

Влияние высокой ионной силы раствора служит своеобразным тестом для определения различий АТФ-азы актомиозина скелетных и гладких мышц, так как под этим воздействием соответствующая АТФ-аза дает прямо противоположный результат. Са-активируемая АТФ-аза актомиозина скелетных мышц при повышении ионной силы до 0,5—0,6 моль KCl снижает свою активность, а в гладких мышцах наблюдается ее резкое повышение при этих условиях. Эффект влияния высокой ионной силы на Mg-активируемую АТФ-азу этих двух типов

мышц противоположен эффекту Са-активируемой АТФ-азы (П. Г. Богач и соавт., 1972, и др.). Эти различия, вероятно, связаны со структурными особенностями актомиозинов скелетных и гладких мышц.

В результате мы использовали влияние повышения ионной силы для оценки идентичности конформационных состояний актомиозиновых комплексов при различных функциональных состояниях миометрия. Наши исследования показали, что Са-активируемая АТФ-азная активность актомиозина миометрия матки при нормальных родах в случае изменения ионной силы раствора от 0,08 до 0,6 моль КСl повышается на 36,4%. При тех же условиях Са-активируемая АТФ-азная активность актомиозина миометрия при слабости родовой деятельности повышается на 38,3% первоначального содержания. Эта незначительная разница в повышении активности последней по сравнению с нормальными родами лежит в пределах ошибки опыта, поэтому можно считать, что Са-активируемая АТФ-аза актомиозина нормально рожаящей матки и матки при слабости родовых сил идентично отвечают на повышение ионной силы раствора. Следовательно, несмотря на то что активность Са-активируемой АТФ-азы актомиозина миометрия при слабости родовой деятельности снижена почти в 5 раз, конформационные изменения, вызываемые высокой ионной силой в этом актомиозиновом комплексе, соответствуют аналогичным изменениям при нормальных родах.

Са-активируемая АТФ-азная активность актомиозина небеременной матки очень низка, она составляет 0,012 мкмоль Р/мг белка в 1 мин, то есть почти в 9 раз ниже активности в рожаящей матке ($0,107 \pm 0,015$ мкмоль, $P < 0,05$). Надо полагать, что конформационные изменения АТФ-азного центра актомиозина небеременной матки, вероятно, отличаются от двух вышерассмотренных состояний.

Mg-активируемая АТФ-азная активность актомиозина миометрия при всех изучаемых состояниях с повышением ионной силы до 0,6 моль КСl снижается: в небеременной матке на 50%, при нормальных родах — на 70%, при слабости родовых сил — всего лишь на 36% нормы. Ингибирующее действие высокой ионной силы на Mg-активируемую АТФ-азу актомиозина гладких мышц показано многими авторами. Активность Mg-активируемой АТФ-азы актомиозина гладких мышц очень низка, примерно в 10 раз ниже, чем в скелетных мышцах (Wacshberger, 1971). Особенно низкие значения отмечены для Mg-активируемой АТФ-азы актомиозина миометрия (М. М. Заалишвили, 1971). Полученные нами значения Mg-активируемой АТФ-азы

актомиозина при низкой ионной силе для небеременной матки и при слабости родовых сил недостоверны. Это связано с большой разницей данных при очень низкой активности фермента.

При низкой ионной силе активность Mg-активируемой АТФ-азы актомиозина миометрия при нормальных родах в 17 раз выше, чем в небеременной матке. Характерно, что при высокой ионной силе наблюдается очень резкое ингибирование Mg-активируемой АТФ-азы актомиозина нормально рождающей матки. Эти результаты дают возможность предполагать, что в актомиозиновом комплексе миометрия имеется участок, который значительно меняет свою структуру при наступлении родов, проявляя тем самым высокое сродство к ионам Mg^{2+} или комплексу $Mg \cdot АТФ^{2-}$. Влияние ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} на активность АТФ-азы актомиозина миометрия изучалось нами на модели слабости родовой деятельности.

Ионы Ca и Mg являются активаторами АТФ-азы актомиозина. Вопрос о механизме влияния щелочноземельных металлов на реакцию гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ) миозином является дискуссионным. Некоторые авторы склонны считать, что щелочноземельные катионы Ca^{2+} и Mg^{2+} вызывают различные конформационные изменения белковой молекулы и этим определяется разная скорость гидролиза АТФ в их присутствии (Seidel, 1969). По другим сведениям, наиболее простым объяснением противоположного действия кальция и магния на ферментативную активность является различие их комплексов.

Влияние ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} на ферментативную активность актомиозина изучаемой модели слабости родовой деятельности использовалось с целью выяснения различий в свойствах актомиозина миометрия при нормальных родах и патологических, при искусственно вызываемой слабости родовых сил.

В наших опытах применялись высокие концентрации Ca^{2+} — 10 ммоль. Поэтому мы не использовали EDTA и EGTA для связывания, вероятно, имеющих в среде ионов щелочноземельных металлов, так как указанные комплексообразователи также могут вызывать конформационные изменения белка. Была принята следующая схема опыта: определяли влияние ионной силы раствора на АТФ-азную активность актомиозина миометрия в среде без добавки ионов; изучали влияние ионов Ca^{2+} на АТФ-азную активность миометрия при низкой и высокой ионной силе; определяли влияние ионов Mg на АТФ-азную активность миометрия при низкой и высокой ионной силе. Изменение ионной силы раствора от 0,1 до 0,6 моль KCl в такой среде вызывало повышение активности АТФ-азы актомиози-

на контроля в 3,5 раза, а актомиозина при слабости родовой деятельности значительно меньше — в 2,5 раза. Эти данные могут свидетельствовать о различных конформационных состояниях актомиозиновых комплексов миомерия при двух функциональных состояниях.

Параллельно определялась активность АТФ-азы при ионной силе 0,1 и 0,6 моль КСI с внесением в среду ионов кальция: Ca^{2+} — 10 ммоль, то есть определялась активность Са-активируемой АТФ-азы. С внесением в среду ионов Ca^{2+} ее активность возрастала при низкой ионной силе для актомиозина контроля в 4,6 раза, для актомиозина модели — в 4,4 раза; при высокой ионной силе — соответственно в 3 и 3,5 раза.

Таким образом, мы наблюдали эффект, аналогичный вышеописанному для клинического материала: изменение конформационного состояния актомиозиновых комплексов при повышении ионной силы, снижение активности Са-активируемой АТФ-азы при слабости родовой деятельности, но эти изменения, вероятно, не затрагивают тех центров, которые активируются ионами кальция, так как во всех случаях эффект влияния ионов Ca^{2+} на активацию АТФ-азы актомиозина при нормальных и патологических родах равнозначный. Подобным образом определялось влияние ионов Mg^{2+} на АТФ-азу актомиозина контроля и модели. Как отмечалось выше, концентрация Mg^{2+} в среде 1 ммоль. При добавке ионов Mg активность Mg-активируемой АТФ-азы при низкой ионной силе возрастала для актомиозина контроля примерно в 2,5 раза, для актомиозина модели всего лишь в 1,4 раза; при высокой ионной силе активность для актомиозина контроля снижалась в 2 раза, а для актомиозина модели — в 1,6 раза. Из полученных данных можно сделать вывод, что при экспериментальной слабости родовых сил происходят изменения в структуре актомиозинового комплекса в той его части, которая ответственна за взаимодействие с ионами Mg^{2+} , то есть снова можно провести аналогию с данными, полученными на клиническом материале: участок актомиозинового комплекса, вероятно, имеющий высокое сродство к ионам Mg^{2+} , при патологических родах оказывается более «чувствительным», или, может быть, более ингибирован продуктами метаболизма.

Влияние различных концентраций Ca^{2+} и Са-связывающие свойства актомиозина. Активирующее влияние ионов Ca^{2+} на АТФ-азу актомиозина гладких мышц широко известно и также подтверждено нашими исследованиями.

Учитывая вышесказанное, мы поставили задачу исследовать Са-связывающие свойства и зависимость АТФ-азной активности

актомиозина миометрия от концентрации кальция на модели слабости родовой деятельности (модель утомления) и при нормальных родах (контроль).

Активность АТФ-азы актомиозина миометрия для двух указанных состояний имеет различные кинетические характеристики. Так, в случае изменения концентрации Ca^{2+} в среде от 0,1 до 1 ммоль активность АТФ-азы актомиозина при патологических родах возрастает всего лишь на 18%, в то время как при нормальных родах — на 100%. Максимум АТФ-азной активности актомиозина при патологических родах достигается при удвоенной концентрации Ca^{2+} в сравнении с нормальными родами, а активность АТФ-азы актомиозина при патологических родах при тех же условиях почти в 2 раза ниже контроля.

Таким образом, АТФ-азная активность актомиозина миометрия зависит от концентрации ионов кальция в среде. Насыщающая концентрация ионов Ca^{2+} для актомиозина миометрия при нормальных родах составляет 10 ммоль, при слабости родовой деятельности — 20 ммоль.

При патологических родах повышение концентрации Ca^{2+} более 20 ммоль вызывает ингибирование активности АТФ-азы.

Зависимость АТФ-азной активности актомиозина миометрия от концентрации ионов Ca^{2+} хорошо коррелирует с его Ca^{2+} -связывающими свойствами. Проведенные исследования показали, что при высоких концентрациях ионов Ca^{2+} в инкубационной среде (10—30 ммоль) Ca^{2+} -связывающие свойства актомиозина при патологических родах снижаются более чем в 10 раз в сравнении с нормальными родами.

Снижение сродства ионов Ca^{2+} к актомиозину миометрия при слабости родовых сил проявляется в низкой АТФ-азной активности этого белка.

Если учесть, что ионы Ca^{2+} вызывают конформационные изменения белка и служат лигандами в процессе тримеризации частиц миозина (С. С. Оганесян, 1972) при их сокращении, можно предположить, что снижение АТФ-азной активности актомиозина миометрия при слабости родовых сил связано с нарушением регуляторных центров этого фермента.

Такие различия в Са-связывающих свойствах актомиозина при двух изучаемых функциональных состояниях матки, вероятно, объясняются различным сродством этих белков к ионам Ca^{2+} .

Влияние различных концентраций АТФ. Субстратами АТФ-азы актомиозина мышц могут быть АТФ свободный и Са-АТФ, гидролиз и присоединение которых происходит в двух неэкви-

валентных и не взаимодействующих активных центрах (Е. П. Пешкова, 1976).

Скорость АТФ-азной реакции миозина зависит от соотношения субстратов Са-АТФ (АТФ свободный). Свободный АТФ связывается миозином прочнее, но гидролизуется с меньшей скоростью, чем Са-АТФ (Avena и др., 1971). При увеличении общей концентрации АТФ на фоне постоянной концентрации СаCl₂ сначала происходит насыщение активных центров фермента субстратами, что находит свое отражение в увеличении скорости реакции, а при дальнейшем повышении концентрации нуклеозидтрифосфата резко возрастает доля свободного АТФ, гидролизующегося с меньшей скоростью, что при насыщающих концентрациях субстрата приводит к снижению суммарной скорости реакции. Предполагают, что актомиозиновая Са-АТФ-аза гладких мышц имеет миозиновый тип регуляции (Murphy, 1976). Нами исследована зависимость АТФ-азной активности актомиозина миометрия при слабости родовой деятельности от концентрации АТФ при постоянной концентрации Са²⁺ 10 ммоль.

Зависимость АТФ-азной активности от концентрации АТФ для актомиозина миометрия при нормальных родах и родах, осложненных слабостью родовых сил, неоднозначна. Можно полагать, что АТФ-аза актомиозина миометрия при нормальных родах проявляет более высокое сродство к субстрату, чем при слабости родовых сил.

АТФ-аза актомиозина миометрия при слабости родовых сил ингибируется при концентрации АТФ свыше 4 ммоль, то есть наблюдается субстратное торможение. Как было показано выше, актомиозин при таком функциональном состоянии матки очень слабо связывает ионы Са²⁺. Поэтому можно предположить, что в данном случае в активном центре преобладает доля свободного АТФ, в связи с чем уменьшается скорость реакции и развивается субстратное торможение.

Взаимодействие АТФ-азы актомиозина миометрия при слабости родовых сил характеризуется S-образной кривой, что характерно для аллостерических ферментов.

С. С. Оганесян (1972), основываясь на ряде экспериментальных фактов, выдвинул гипотезу об аллостерическом регулировании функций сократительных белков. Отсутствие S-образности кривой, вероятно, связано с действием ионов Са²⁺, так как при одновременном добавлении субстрата и аллостерического активатора S-образность уменьшается и кривая V/[S] может принимать вид гиперболы.

Таким образом, полученные данные, вероятно, могут сви-

детельствовать об аллостерической природе АТФ-азы актомиозина миометрия и о нарушении регуляторных свойств этого фермента при экспериментальной слабости родовых сил.

pH-зависимость АТФ-азной активности. Влияние pH является весьма специфическим для каждого белка и сопровождается широкой гаммой структурных и функциональных изменений, характерных для данных молекул.

Имеются два максимума активности Са-активируемой АТФ-азы: первый — при pH 6,0 и второй — при pH 9,0.

Второй максимум АТФ-азной активности выражен слабо, что может свидетельствовать об отличии структуры АТФ-азных центров актомиозина миометрия небеременной матки по сравнению с рождающей маткой.

При нормальных родах второй максимум активности выражен очень резко, особенно для АТФ-азы актомиозина, полученного из матки женщины. Вероятно, к моменту родов в структуре актомиозиновых комплексов миометрия происходят изменения, направленные на повышение функциональной активности этого белка.

При слабости родовой деятельности отмечено отсутствие второго максимума активности Са-активируемой АТФ-азы актомиозина миометрия. Вероятно, при данной патологии в каком-то участке активного центра головки миозиновой молекулы происходят структурные изменения или этот участок ингибирован продуктами метаболизма.

Температурная зависимость АТФ-азной активности. Мы исследовали температурную зависимость активности Са-активируемой АТФ-азы при низкой и высокой ионной силе на таких объектах: актомиозин небеременной матки женщины и матки при нормальных родах; актомиозин контроля и модели. Температурную зависимость Са-активируемой АТФ-азы контроля и модели изучали при двух ионных силах 0,1 и 0,6 моль.

Как было отмечено выше, активность Са-активируемой АТФ-азы актомиозина модели намного ниже контроля. Мы установили постепенное повышение активности при повышении температуры от 23 до 37° С, а затем резкий скачок в повышении АТФ-азной активности при повышении ее от 37 до 50° С. АТФ-азы актомиозина контроля и от 37 до 45° С актомиозина модели, то есть максимумы АТФ-азной активности их не совпадают. АТФ-аза актомиозина контроля является более термостойчивой, так как она инактивируется при 60° С, а АТФ-аза модели — при 55° С.

Сравнивая данные, полученные в контроле и на модели, мы отметили, что активность Са-активируемой АТФ-азы при

высокой ионной силе разная. Это заключается в том, что максимум АТФ-азной активности проявляется при 37°C , в интервале $37\text{—}50^{\circ}\text{C}$ (контроль) и $37\text{—}45^{\circ}\text{C}$ (модель) отмечается небольшой спад активности, а инактивация наблюдается при тех же температурах, что и при низкой ионной силе. При высокой ионной силе для небеременной матки женщины максимум АТФ-азной активности достигается при 50°C , полная инактивация наступает при 60°C . Максимум АТФ-азной активности актомиозина небеременной матки отмечается при 50°C , а в АТФ-азе актомиозина рожавшей матки человека и крольчихи (при нормальных родах и экспериментальной слабости родовых сил) он сдвинут к 37°C . В то же время при низкой ионной силе для актомиозина контроля наблюдался максимум при 50°C . На основании вышесказанного, вероятно, можно предположить структурные изменения в АТФ-азном центре актомиозина рожавшей матки по сравнению с небеременной маткой, которые проявляются при высокой ионной силе, то есть при определенном конформационном состоянии этого белка. Максимум АТФ-азной активности при 37°C характерен для скелетных мышц, для гладких мышц — при 50°C (М. М. Заалишвили, 1966), то есть здесь снова проявляется сходство актомиозина рожавшей матки с актомиозином скелетных мышц, отмеченное нами ранее.

Исследование конформационных состояний актомиозиновых комплексов миометрия с помощью спектров УФ-флуоресценции. Различия в поведении АТФ-азной активности актомиозиновых комплексов миометрия при изменении условий окружающей среды (ионной силы, рН, температуры, кофакторов) свидетельствуют о разной структурной организации этих комплексов в зависимости от функционального состояния матки.

В настоящее время для изучения структурных особенностей сократительных белков широкое применение нашли спектральные методы исследования: круговой диохроизм, дифференциальная спектроскопия, флуоресценция, флуоресцентные и спиновые метки.

О конформационных состояниях миозиновых молекул гладких мышц очень мало сведений. П. Г. Богач и соавторы (1973, 1976) с помощью спектров флуоресценции показали, что различия в ферментативной активности миозиновых молекул скелетных и гладких мышц определяются их различиями в третичной и четвертичной структуре.

Исследованием спектро-УФ-флуоресценции актомиозиновых комплексов скелетных и гладких мышц установлено, что интенсивность в максимуме спектра актомиозина из гладких мышц

в 1,7 раза ниже, чем из скелетных. Спектры флуоресценции миозиновых молекул сдвинуты относительно друг друга аналогично актомиозинам примерно на 2—3 нм (В. М. Данилова, 1972; Д. С. Янковский, 1972). Учитывая подобие актиновых молекул различных мышц, можно сделать вывод о том, что именно миозиновые молекулы и создают специфическую структуру спектра актомиозинового комплекса.

Для актомиозинового комплекса небеременной матки интенсивность флуоресценции в 5—6 раз меньше, чем для актомиозина скелетных мышц. В актомиозиновом комплексе рожавшей матки интенсивность флуоресценции увеличивается в 2 раза по сравнению с небеременной.

Вероятно, эти изменения обусловлены структурными особенностями актомиозинового комплекса рожавшей матки. В настоящее время для выявления конформационного состояния белка широко используются активно флуоресцирующие красители типа 1-анилино-8-нафтилсульфонат (ANS).

Вероятно, с помощью спектров ультрафиолетовой флуоресценции можно получить информацию не только о конформационных различиях актомиозинов скелетных и гладких мышц, а также мышц при некоторых патологических процессах.

Фракционный состав белков миометрия при беременности и родах. Одним из факторов, который тормозит изучение причин нарушения 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. В течение последних лет изучению сократительного белка мышцы матки посвящены многочисленные работы. Е. Т. Михайленко (1964, 1968), В. В. Андрашко (1966), И. Я. Геревич (1967), А. П. Яковенко (1968), В. И. Гуштан (1969) установили, что общее содержание актомиозина в матке составляет лишь $1/10$ его количества в скелетной мышце, содержание его в мышцах матки при беременности увеличивается на единицу массы почти вдвое. Это увеличение концентрации сократительного белка обусловлено влиянием на матку эстрогенных гормонов. Сократительный субстрат мышцы матки отличается от скелетной мышцы только в количественном отношении. Эти авторы считают сократительные белки обоих видов мышц в основном сходными в выполняемой функции. Низкое содержание актомиозина в мышце матки по сравнению с содержанием этого белка в скелетной мышце сочетается с

низким уровнем в ней богатых энергией фосфорных соединений — АТФ, креатинфосфата и гликогена.

По данным Е. Т. Михайленко (1964, 1968), сократительная способность мышцы матки (частота, сила, продолжительность сокращения) находится в прямой зависимости от состояния актомиозина, то есть от ее сократительного белкового комплекса. Половой инфантилизм, возникающий в результате недостаточной функции яичников, часто приводит к первичной слабости родовой деятельности, сопровождается пониженным содержанием в матке актомиозина.

Сократительный белок, выделенный из мышцы матки, представлял собой актомиозин. Добавление к нему АТФ вызывало распад актомиозинового комплекса на актин и миозин, в результате снижалась вязкость раствора актомиозина. Снижение вязкости было тем сильнее, чем больше содержалось в растворе ассоциированного актомиозина.

С развитием беременности происходит изменение свойств сократительного белка, и актомиозин, полученный из мышцы беременной матки в родах, на добавление АТФ отвечает гораздо более резким снижением вязкости, чем белок из мышцы небеременной матки. Последнее указывает на увеличение количества функционально активного белка, способного взаимодействовать с АТФ. Мы связываем этот факт с высокой АТФ-азной активностью актомиозина в родах.

Саро (1956) также показал, что сократительный белок, выделенный из мышцы беременной матки, содержит больше ассоциированного актомиозина, чем препарат из мышцы небеременной матки. Актомиозиновые нити, полученные из мышцы небеременной матки, обладают большим латентным периодом и более медленным темпом сокращения при добавлении АТФ по сравнению с нитями актомиозина из поперечных полосатых мышц.

В процессе беременности сократимость актомиозиновых нитей увеличивается, нити, приготовленные из актомиозина мышцы матки женщины, находящихся в родах, сокращаются в 4 раза быстрее, чем нити из мышцы небеременной матки (Саро, 1956).

На основании противоречивых данных литературы установить действительное содержание сократительного белка в мышце матки довольно трудно. Одно может быть бесспорным — количество сократительного белка, приходящееся на единицу массы, для мышцы матки при беременности значительно больше по сравнению с небеременной маткой.

Cretius (1957) это объясняет увеличением количества акто-

миозина внутри мышечной клетки вследствие увеличения в ней массы миофибрилл, которое имеет место при беременности и в родах.

Некоторыми авторами предпринималась попытка изучить свойства актомиозина мышцы матки при беременности. Однако до недавнего времени не было четкого представления о том, на каком этапе беременности начинается синтез актомиозина в миометрии, как долго он длится и как меняются его свойства в норме и при патологии родового акта. Имеющиеся по этому вопросу сведения крайне противоречивы.

Это побудило нас тщательным образом попытаться изучить динамику содержания актомиозина в мышце матки женщин в процессе развития беременности, при нормальных родах и со слабостью родовой деятельности.

Нами* были исследованы мышцы внутреннего слоя матки 21 небеременной женщины детородного возраста (155 исследований), мышцы матки беременных и рожавших 75 женщин (376 исследований), мышцы шейки матки в первые часы послеродового периода (130 исследований) 30 женщин.

Фракционный состав белков и выход актомиозина определяли в различных отделах мышцы матки и при различных сроках беременности. Проведены также исследования ткани мышц матки в области послеоперационных рубцов, возникших в результате проведения кесарева сечения при прошлых беременностях. В матке небеременных женщин выход актомиозина из 1 г мышцы составляет в среднем $7,3 \pm 14$ мг.

Во время беременности отмечается рост кривой выхода актомиозина из мышцы тела матки женщин (в мг/г свежей мышцы): при сроке беременности 16—17 нед — $13,8 \pm 0,28$ (76,7%), 25—26 нед — $16,0 \pm 0,31$ (121,9%), 31—32 нед — $18,1 \pm 0,47$ (145,2%), 34—35 нед — $20,1 \pm 0,46$ (176,3%), 36—37 нед — $21,2 \pm 0,34$ (183,6%), 38—39 нед — $22,0 \pm 0,25$ (187,6%), 40 нед — $23,5 \pm 0,27$ (223,3%). Следовательно, начиная с ранних сроков беременности в миометрии происходит прогрессивное накопление количества актомиозина, максимум которого достигается в конце беременности и в родах.

В литературе встречаются указания на то, что во время беременности в матке животных (крольчих) происходит накопление количества актомиозина в миометрии. Правда, данные по этому вопросу разноречивы. Например, Cretius (1958) утверждает, что с развитием беременности наблюдается про-

* В этом разделе приведены данные наших совместных исследований с В. В. Андрашко (1966).

грессивное увеличение количества актомиозина в миометрии крольчих, причем максимальное — в конце беременности и в родах. Другие авторы при исследовании на тех же животных установили, что накопление актомиозина отмечается только до середины беременности, а дальше идет незначительный рост или даже стабилизация его на одном уровне до конца беременности (Н. И. Мирович, 1959; И. П. Зиновьева, 1962). И. П. Зиновьева (1962) в своей работе указывает, что в 7—8 нед беременности выход сократительного белка на 1 г мышцы оказывается приблизительно в 1,5 раза больше, чем в случае небеременной матки. В дальнейшем количество получаемого белка не увеличивалось и к концу беременности было почти таким же, как при беременности 7—8 нед. Мы считаем, что секционный материал, используемый для исследований автором, не годится для получения белковых соединений, тем более сократительного белка, который, как это доказано нами, после смерти организма быстро претерпевает значительные изменения. Необходимо отметить, что большинство авторов проводили исследования на животных. Только в отдельных случаях предпринимались попытки выяснить состояние актомиозина при беременности. Однако сравнительно малое количество клинического материала не позволило им решить поставленную задачу.

В настоящее время имеются весьма ограниченные сведения о состоянии других белковых соединений мышцы матки у женщин: саркоплазматических белков, протеинов тонической фракции и стромы. При фракционном разделении мышечных белков матки Schwal и Cretius (1958) установили умеренное возрастание количества белков саркоплазмы и снижение строминовых белков в мышце матки у женщины к концу беременности. Р. Ф. Либих (1964, 1965, 1966) отмечает небольшое повышение содержания саркоплазматических белков и вместе с тем выраженное снижение белков стромы в мышце матки у беременных женщин. Согласно ее заключениям, уровень актомиозина в миометрии к концу беременности увеличивается лишь на 25%, а белки фракции Т остаются без изменений. Следовательно, биохимия мышечной деятельности матки, прежде всего содержание сократительных белков в миометрии женщин и характер изменения их состояния при развитии беременности и родов, остается до сих пор не вполне выясненным вопросом.

До настоящего времени почти нет сведений о динамике накопления актомиозина в различных отделах матки. Нами проведены специальные исследования в этом направлении. При этом было выявлено, что накопление актомиозина в мышцах

нижнего сегмента матки при развитии беременности имеет такую же закономерность, как и при накоплении его в мышце тела матки. Эта закономерность отмечается до конца нормального срока беременности. Однако в количественном отношении в нижнем сегменте матки актомиозина на половину меньше по сравнению с телом ее в те же сроки беременности, что создает условия для быстрого растяжения этого отдела матки при нормальной родовой деятельности, а также предрасполагает к разрывам при патологических родах. Сравнительная оценка содержания актомиозина в различных отделах матки подтверждает общее положение, что этот отдел органа не имеет существенного значения в развитии внутриматочного давления, необходимого для изгнания плода.

Шейка матки при беременности и в родах также играет важную роль. При беременности она служит запирательным органом, который удерживает развивающееся плодное яйцо при нормальном развитии беременности; в родах же шейка матки принимает активное участие в изгнании плода. От ее анатомо-физиологического состояния часто зависит быстрота течения родового акта, характер боли в родах, появление разрывов, нередко сопровождающихся кровотечением и др.

По нашим данным, шейка матки содержит наименьшее количество актомиозина по сравнению с другими отделами матки — 6,7 мг/г мышцы. Выход актомиозина из мышцы шейки матки в родах при доношенной беременности более чем в 3 раза меньше по сравнению с мышцей тела матки.

Фракционный состав белков миометрия тела матки. По данным В. В. Андрашко (1966), общее количество белка в миометрии тела матки небеременных женщин составляет 198,7 мг/г свежей ткани. На долю саркоплазмы приходится 47,8 мг (24%), а на долю миофибриллярных белков 31 мг (15,8%). Уровень актомиозина в мышце тела матки в абсолютных величинах достигает 7,9 мг, то есть составляет только $\frac{1}{25}$ общего количества белка (4%). При сопоставлении результатов выхода актомиозина из мышцы тела матки (7,3 мг/г) с количеством актомиозина при фракционировании миофибриллярных белков (7,9 мг/г) видно, что по существу весь актомиозин выходит из миофибрилл мышечных клеток при экстрагировании мышечной кашицы раствором Вебера. Мы полагаем, что количество выделенного актомиозина из мышцы матки в раствор Вебера практически соответствует его содержанию в миофибриллах.

Белки тонической фракции (фракция Т) по своему содержанию значительно превышают уровень актомиозина в не-

беременной матке. В мышце тела матки их уровень составляет 23 мг (11,8% всего белка). Отношение актомиозина к фракции Т составляет 1:3. Мышца матки небеременных женщин содержит 97,6 мг (50%) строминовых белков. На 1 г сырой массы мышцы в миометрии небеременных женщин приходится 3,56 мг небелкового азота.

Р. Ф. Либих (1966), также изучая фракционный состав миометрия небеременных женщин и используя тот же метод, получила меньшее количество общего белка, небелкового азота, миофибриллярных белков, актомиозина и строминовых белков, а также более высокий показатель саркоплазматических белков. Эти различия обусловлены тем, что автор проводила контрольные исследования на женщинах, у которых были кисты яичников. Кисты яичников часто сопровождаются гиперэстрогенией, которая может приводить к извращению биохимических показателей в миометрии.

Установлено, что беременность сопровождается значительными изменениями белкового состава миометрия матки по сравнению с небеременным состоянием ее. Это касается в первую очередь фракции саркоплазмы, актомиозина и строминовых белков. При этом актомиозин мы получали методом фракционирования (высаливания) белков по методу И. И. Иванова. Поэтому абсолютные показатели актомиозина отличаются от величин актомиозина, полученных методом Вебера. Однако закономерность динамики его содержания в миометрии одна и та же в разные сроки беременности.

В 12—13 нед беременности отмечается повышение на 15% уровня актомиозина в миометрии. С увеличением срока беременности возрастает количество белков актомиозинового комплекса. Так, при фракционном методе получения уровень актомиозина увеличивался: при беременности 16—18 нед содержание актомиозина превышает на 23% уровень его в миометрии небеременных женщин, в 21—22 нед — на 32%, в 26—27 нед — на 36%, в 32—34 нед — на 42%, в 36—37 нед — на 46%, а к моменту родов — на 53,3%. Наряду с этим по мере прогрессирования беременности наблюдается постепенное снижение белков фракции Т, уровень которых, однако, остается довольно высоким. В результате отмеченных изменений наступает сдвиг во взаимоотношении этих подфракций миофибриллярной группы: актомиозин составляет к концу беременности до 40% белков всей группы вместо 25% до беременности, тогда как уровень фракции Т снижается с 75 до 60%.

Как показали исследования В. В. Андрашко (1966) и наши, в мышце тела матки женщин в процессе развития беременности

также увеличивается количество саркоплазматических белков. Если при беременности 16—18 нед их уровень в миометрии составляет 20%, то начиная с 21—22-недельного срока они увеличиваются в среднем до 30—40%, а к 40 нед беременности — до 45%. Вследствие накопления белков саркоплазмы мышца матки ко времени наступления родовой деятельности содержит почти 40% белков, обладающих ферментной активностью (вместо 24% до беременности). Наряду с этим в процессе развития беременности мы отмечаем в миометрии женщины постепенное снижение белков стромы. К середине беременности уровень их уменьшается на 30%, к 36—37 нед — на 37%, а к концу беременности — на 40%.

Это приводит к тому, что на малоактивные белки стромы приходится только 32% всего белка миометрии, тогда как до беременности они составляли 50%. В динамике развития беременности общее содержание белка в весовом отношении несколько снижается (на 9,3% в конце беременности), в то время как повышается уровень небелкового азота, что, по-видимому, связано с накоплением в миометрии при беременности аминокислот, пептидов, а также нуклеотидов.

Таким образом, начиная с ранних сроков беременности происходит прогрессивное накопление функционально активных соединений в миометрии, достигая уже максимума в конце беременности и в родах. Однако по вопросу о темпе роста накопления этих белков нет единого мнения. Нами показано, что актомиозин накапливается в миометрии женщины постепенно на протяжении всей беременности и особенно перед родами.

Прогрессивное возрастание актомиозина и саркоплазматических белков в мышце матки во время беременности сопровождается постепенным снижением уровня белков стромы и протейнов фракции Т.

Белки фракции Т являются белками проактомиозинового комплекса, поэтому могут быть использованы в процессе беременности для синтеза актомиозина в мышце. Наши исследования показывают, что во второй половине беременности темп накопления этих белков значительно ниже, чем в ранние сроки. Непосредственно перед родами наблюдается заметный повторный подъем темпа накопления количества актина, миозина, регуляторных и саркоплазматических белков в мышце матки женщин, что полностью соответствует физиологическим и биохимическим требованиям, предъявляемым к мышце матки во время родов.

Изменения содержания актомиозина, белков саркоплазмы, тонической фракции и стромы в миометрии нижнего сегмента

матки при беременности и родах. В процессе родов в акте плодизгнания принимают участие все отделы матки. Однако рядом экспериментальных и клинических исследований доказано, что в сократительной деятельности матки разные отделы ее принимают неодинаковое участие. Наибольшая сила сокращения мышцы отмечается в области тела матки, нижний сегмент обладает более низкой сократительной силой, а мышце шейки матки свойственна наименьшая способность к моторной деятельности. Таким образом, в процессе родов вся матка участвует в акте плодизгнания, однако продолжительность и интенсивность сокращения верхнего отдела матки выше, чем среднего и нижнего сегментов.

Если сократительная способность мышцы тела матки обеспечивается высоким уровнем в ней активных контрактивных белков, то механизмы, способствующие сократительной деятельности нижнего сегмента и шейки матки в родах, остаются недостаточно изученными. Исходя из вышеизложенного, мы изучили количество сократительного белка — актомиозина, принимающего непосредственное участие в акте сокращения матки, и его фракционный состав в нижнем сегменте мышцы матки беременных и рожениц (15 случаев).

Сравнительная оценка содержания актомиозина в различных отделах матки показывает, что выход его из тканей нижнего сегмента меньше на 47% по сравнению с мышцей тела матки при беременности 40 нед. Полученный результат подтверждает общее положение о том, что этот отдел ее не играет существенной роли в развитии внутриматочного давления, необходимого для изгнания плода. Содержание актомиозина в нижнем сегменте, почти наполовину меньше по сравнению с телом ($P < 0,001$), создает условия для быстрого растяжения этого отдела при развитии нормальной родовой деятельности. На огромном статистическом материале в настоящее время доказано, что разрывы матки (первичные) в родах, как правило, наступают в области нижнего сегмента, то есть у места наименьшего сопротивления. Поэтому изучение данной области представляет не только теоретический, но и практический интерес.

При фракционировании белков мышцы нижнего сегмента матки нами установлено, что содержание общего белка мышцы составляет 162,5 мг/г. Саркоплазматическая фракция включает 33% всего мышечного белка (53,7 мг), а небелковый азот достигает 3,85 мг, что соответствует 15% общего азота.

Количество белков миофибриллярной группы составляет 28,1 мг, или 17,3% по отношению к общему белку. Уровень

актомиозина в мышце нижнего сегмента матки относительно низкий — 8,4 мг (5,2%). Фракция Т содержит почти в 2,5 раза больше белков (19,7%) и отношение актомиозина к ней выражено как 1 : 2, 3.

Наибольшая часть мышечного белка нижнего сегмента матки приходится на долю фракции стромы. Белки стромы составляют 34,7%, а по количеству — 56,6 мг. Эти величины несколько превышают уровень ферментных белков и намного больше, чем содержание миофибриллярной фракции мышцы нижнего сегмента матки.

При сравнении протеинограмм нижнего сегмента матки и мышцы тела матки выявлено, что в первом содержится заметно меньшее количество белков, активно участвующих в моторной деятельности матки.

Общее содержание мышечного белка в ткани нижнего сегмента на 10,5% меньше, чем в мускулатуре тела матки ($P < 0,001$).

В конце беременности мышца нижнего сегмента матки на 28% беднее ферментными белками саркоплазмы и на 11% — миофибриллярными белками по сравнению с мышцей тела матки ($P < 0,001$). Относительно низкое содержание актомиозина в нижнем сегменте (на 32,5% меньше, а выход его на 47% меньше, чем в области тела матки) указывает на то, что накопление белков актомиозинового комплекса в этой части органа протекает менее интенсивно ($P < 0,001$). По сравнению с исходным уровнем содержание актомиозина в области нижнего сегмента к концу беременности повышается всего лишь на 6,3%, тогда как в области тела матки — более чем в 1,5 раза.

Количество белков фракции Т в обоих участках матки практически одинаково. Вместе с тем миомерий нижнего сегмента содержит на 5% больше соединительнотканых белков. Все это дает нам основание говорить о том, что мышца нижнего сегмента матки обладает слабой сократительной способностью по сравнению с телом матки.

Наши данные еще раз подтверждают общее положение о том, что нижний сегмент матки не имеет существенного значения в развитии внутриматочного давления, необходимого для изгнания плода. Однако биохимическая структура мышцы этого отдела матки является причиной сравнительно большого процента разрывов матки в этой области, которые еще встречаются в родах.

Изменение содержания актомиозина, белков саркоплазмы, тонической фракции и стромы в мышце шейки матки при беременности и родах. При нормальном развитии беременности

шейка матки выполняет запирательную функцию и препятствует развивающемуся плодному яйцу преждевременно выходить за пределы полости матки. В родах она принимает активное участие в изгнании плода. От морфологического и физиологического состояния шейки матки часто зависят быстрота течения родового акта, характер боли в родах, разрывы шейки (часто сопровождающиеся кровотечениями) и др. По сравнению с телом и нижним сегментом шейка матки имеет наименьшую сократительную силу в родах. Тем не менее изучение биохимических процессов в ней имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Ткань из шейки матки мы получали в процессе освежения краев при зашивании разрывов. Мышечная ткань шейки получена у 30 родильниц (в первые 20—30 мин после родов). У 20 из них проведены исследования по определению содержания в тканях шейки количества актомиозина (по количеству его выхода из мышцы матки), у 10 родильниц изучали белковые фракции мышцы шейки матки при доношенной беременности.

Кроме того, у 15 родильниц выполнено гистологическое исследование ткани шейки, которую получали также при освежении краев во время зашивания разрывов.

Нами выявлено, что шейка матки содержит наименьшее количество актомиозина по сравнению с телом и нижним сегментом. Выход актомиозина из тканей шейки составил 9,8—12,0 мг на 1 г мышцы, в среднем $10,6 \pm 0,24$ мг/г, в то время как выход его из мышцы тела матки равен в среднем $23,5 \pm 0,27$ мг/г.

Проведенные гистологические исследования показали, что, как правило, в мышечных тканях разорванной шейки матки протекают дегенеративные и воспалительные процессы, или же явления пролиферации соединительной ткани, которая вытесняет мышечные элементы шейки. Однако по сравнению с мышцей тела матки небеременных женщин выход актомиозина из мышцы шейки матки при беременности в 40 нед (при доношенной беременности) на 44,1% больше, что указывает на более высокое содержание его в мышце шейки матки беременных и рожениц ($P < 0,001$).

Результаты гистологического исследования шейки матки указывают, что у 12 из 15 женщин разрыв произошел в области, пораженной воспалительным процессом, или на фоне значительных морфологических и биохимических изменений в ней. Мы отметили, что содержание актомиозина стоит в прямой зависимости от морфологического состояния ткани шейки. Наи-

меньшее его содержание наблюдается при деструктивных и воспалительных изменениях в ткани.

В участках разрыва шейки матки имеется недостаточная (неполноценная) в морфологическом, физиологическом и биохимическом отношениях ткань, поэтому иссечение ее разрывов в пределах здоровой ткани и последующее наложение кетгутовых швов сразу после родов физиологически обосновано.

Нами показано, что общее содержание белка в 1 г мышцы шейки матки рожениц составляет 183,4 мг. Почти половина мышечного белка (76,9 мг, 44 %) приходится на долю соединительнотканых элементов шейки. Саркоплазматические белки составляют только 31,2% (57,3 мг), а белки миофибриллярной фракции — 13,15% (27,8 мг) общего белка мышцы.

Содержание актомиозинового комплекса еще ниже, чем в мышце нижнего сегмента, — 6,7 мг, или 3,68% всех белков шейки матки. Однако фракция Т по сравнению с телом матки занимает довольно высокий удельный вес. На ее долю приходится 9,5% мышечного белка шейки (21 мг). Отношение количества актомиозина к тонической фракции белка в мышце шейки матки выражается как 1 : 3,1.

При сравнении протеинограммы мышцы шейки матки небеременных женщин и рожениц обнаружен ряд различий. Так, количество общего белка в мышце шейки матки к концу беременности по сравнению с небеременным ее состоянием уменьшается на 10,5% ($P < 0,001$), что, по-видимому, обусловлено увеличением содержания воды в тканях (Н. И. Мирович, 1959; Р. Ф. Либих, 1964).

Значительно снижается уровень белка фракции стромы (на 41,5%, $P < 0,001$), но его количество остается намного большим, чем в мышце тела и нижнего сегмента матки.

В шейке матки рожениц (срок беременности 40 нед) ферментных белков саркоплазмы на 60% больше, чем до беременности ($P < 0,001$). Во время беременности статистически достоверно возрастает количество миофибриллярных белков в мышце шейки матки. Компоненты этой фракции изменяются к концу беременности по-разному.

В мышце шейки матки содержание актомиозина возрастает на 20,5% по сравнению с небеременным состоянием ($P < 0,001$). Наряду с этим уровень тонических белков остается неизменным и достаточно высоким (до беременности — 21,4 мг, в конце ее — 21 мг). Почти не изменяется содержание азота в безбелковом фильтрате саркоплазмы (3,3 мг и 3,45 мг).

Полученные нами данные в известной мере могут объяснить причину весьма слабой сократительной активности шейки матки

в процессе родов. Они также указывают на то, что запирающая функция шейки матки обеспечивается высоким уровнем в ее мышце белков как тонической фракции, так и соединительнотканых элементов.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что беременность приводит к постепенному накоплению актомиозина и саркоплазматических белков во всех отделах матки, максимум накопления их наблюдается перед родами. Наибольшее содержание актомиозина и саркоплазматических белков в теле матки (область дна), наименьшее — в области шейки матки (влагалищная часть ее). Накопление сократительного белка во время беременности и наибольшее его содержание к моменту родов позволяют матке развивать сокращения достаточной силы для изгнания плода.

Исследования миометрия гистологическим методом (И. Г. Макаренко, 1954) показали, что к середине беременности в мышечных клетках матки отчетливо видны миофибриллы, которые вне беременности и в первый ее период обычными методами окраски не выявлялись, и начинает дифференцироваться протоплазма, разделяясь на трофическую и сократительную. Эти изменения, как мы полагаем, связаны с увеличением содержания сократительного белка в мышечной клетке во время беременности и уменьшением его после родов. Возможно, что одной из основных причин слабости родовой деятельности является недостаточное накопление в миометрии актомиозинового комплекса во время беременности или нарушение ферментативных процессов, обеспечивающих нормальные сокращения мышцы матки во время родов. Таким образом, нами впервые ставится вопрос о наличии топографии в распределении сократительных белков в миометрии женщин.

Наши данные полностью подтверждают положение о феномене «доминанты» дна матки, заключающегося в том, что сокращение верхнего сегмента матки начинается раньше и бывает более интенсивным и длительным, чем нижележащих ее отделов. Более низкое содержание актомиозина и ферментных белков в нижнем сегменте и шейке матки по сравнению с телом ее создает условия для быстрого растяжения этих отделов матки при нормальном течении родовой деятельности. Такой характер взаимоотношений контрактильности различных отделов беременной и рожаящей матки обеспечивает координированную родовую деятельность. Нарушение этих связей может вызвать различные аномалии сократительной деятельности матки в родах.

Накопление в мышце матки функционально активных белков при нормальном течении беременности и наибольшее содержание их к моменту родов обуславливают развитие полноценной сократительной активности матки в процессе плодотворения.

С приближением срока родов в результате всевозрастающего влияния эстрогенов в мышце матки происходит перестройка электрофизиологических процессов мышечных клеток. Мембранный потенциал клеток устанавливается на критическом уровне, при котором начинается спонтанная генерация потенциалов действия и наступает регулярное ритмическое сокращение мышцы матки (Kumar и соавт., 1961; Marshall, 1962, 1964).

Мы считаем, что нормальная сократительная деятельность матки характеризуется регулярностью сокращений ее мышцы в результате синхронности биоэлектрических и механических процессов. Надо полагать, что одной из основных причин первичной слабости родовой деятельности является нарушение физико-химических и структурно-функциональных свойств миомерия в процессе развития беременности, обеспечивающих достаточную механическую активность матки в родах. Эти же явления могут лежать в основе быстрой утомляемости в процессе родов. Дальнейшее изучение биохимии сокращения беременной матки и разработка эффективных методов быстрого восстановления высокого уровня энергетических процессов в ней позволяют снизить процент маточных кровотечений, материнскую и перинатальную смертность при слабости родовой деятельности. Сила маточного сокращения в родах зависит не только от количества сократительных белков, но также и от ферментативных систем, обеспечивающих метаболическую активность мышцы.

Изменение содержания актомиозина, белков саркоплазмы, тонической фракции и стромы в тканях послеоперационного рубца матки при беременности и родах. В значительной части случаев наблюдаются разрывы матки по старому рубцу после перенесенного ранее кесарева сечения.

Одни авторы считают, что на месте разреза стенки матки возможно полное восстановление гладкомышечной ткани. Но большая часть авторов считают, что заживление разреза матки после кесарева сечения происходит путем образования соединительнотканного рубца и полного восстановления мышечной ткани не наблюдается. Согласно некоторым данным, в области послеоперационного рубца развивается диффузный миофиброз, коллагенизация аргирофильных мышечных чехлов и грубые

изменения эластических волокон. Главным критерием полноценности рубца матки считается степень его мускуляризации.

Однако биохимических исследований рубцовой ткани матки, в частности по изучению белкового ее состава, к настоящему времени проведено недостаточно. Мы исследовали ткань иссеченного рубца тела матки у женщин, которым повторно выполняли кесарево сечение. Изучали общее количество белка, фракционный состав белков и выход актомиозина из тканей послеоперационного рубца матки.

Оперативное вмешательство проведено у 12 беременных и рожениц со сроком беременности 40 нед, у которых выявлена угроза разрыва матки по старому рубцу. Произведено полное иссечение старого рубца матки в пределах здоровой ткани.

В ткани иссеченного рубца определяли общее содержание белка и небелкового азота, количество белков саркоплазмы, миофибрилл и стромы, а также уровень актомиозина и фракции Т. Выход актомиозина из ткани послеоперационного рубца колебался от 13,2 до 17,5 мг/г, в среднем $14,8 \pm 0,45$ мг/г, т. е. содержание его было на 40% меньше по сравнению с мышцей тела матки. Это свидетельствует о функциональной неполноценности ткани рубца и может способствовать разрыву матки в родах этой области. Беременных, у которых в прошлом выполнено кесарево сечение, необходимо своевременно (за несколько недель до родов) госпитализировать с целью решения вопроса о тактике проведения повторных родов. По нашим данным, все послеоперационные рубцы матки в моторном и биохимическом отношении неполноценные. При этом общее количество белка в рубцовой ткани матки составляет 172,3 мг/г сырой массы. Наибольшая часть этой ткани состоит из соединительнотканых белков, уровень которых достигает 75,8 мг, или 44,12%. На долю активных фракций белков (саркоплазма и миофибриллы) приходится около 43% всего белка ткани послеоперационного рубца матки. При этом саркоплазма содержит 48,7 мг (28,2%), а миофибрилярная фракция — 26,2 мг (15,2%) белка. При разделении миофибрилярной фракции, экстрагированной из рубцовой ткани, нами выделено 8,2 мг актомиозина, что по отношению к общему белку рубца составляет только 4,7%. Уровень фракции Т достигал 18 мг (10,5%). Отношение актомиозина к фракции Т выражено как 1 : 2,2. Безбелковый фильтрат рубца матки содержит 3,43 мг азота, то есть 12,4% всего азота ткани.

Как общее содержание белка, так и уровень функционально активных белков и рубцовой ткани намного ниже, чем в мышце тела матки женщин при доношенной беременности. По срав-

нению с мышцей тела матки общего белка в области рубца меньше на 16% ($P < 0,001$). Ткани рубца на 30% беднее ферментными белками саркоплазмы, а уровень миофибриллярных белков на 27% ниже. Если к концу беременности количество актомиозина в мышце матки повышается в 1,5 раза (выход его увеличивается из мышцы в 2 раза) и достигает 12,2 мг (6,7% общего белка), то рубец содержит лишь 8,2 мг актомиозина, т. е. на 33% меньше мышцы тела матки ($P < 0,001$). Уровень белков фракции Т в рубцовой ткани снижен на 10% по сравнению с величиной этих белков в миометрии ($P < 0,001$).

Наряду с этим в области послеоперационного рубца матки малоактивных белков стромы содержится на 27% больше, чем в мышечной ткани тела беременной матки ($P < 0,001$).

Таким образом, почти половину белков ткани рубца матки составляют белки стромы, то есть уровень белков, принимающих активное участие в сократительной функции, низкий.

Указанные изменения обуславливают очень незначительную способность рубцовой ткани матки к сокращению и межклеточному взаимодействию, что способствует разрыву матки в родах по старому рубцу.

Мы считаем, что данные, полученные нами, имеют огромное не только теоретическое, но и практическое значение, так как результаты наших исследований в этом направлении помогут ближе подойти к решению ряда практических вопросов, касающихся физиологии и патологии сократительной деятельности матки в родах.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В МИОМЕТРИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ

Непосредственным источником энергии, используемой для различных физиологических функций, служит энергия макроэрга АТФ, генерируемого в процессе окисления, сопряженного с фосфорилированием. Энергия, аккумулированная в макроэргических фосфатных связях, может обеспечить функцию клетки даже в тех случаях, когда первичные дающие энергию процессы (окисление и гликолиз) нарушены.

Д. Л. Фердман (1960) показал, что при длительной работе в мышцах значительно уменьшается содержание АТФ, при этом появляется АДФ, адениловая и инозиновая кислоты, то есть продукты более глубокого распада АТФ и ее дезаминирования. В период отдыха мышцы АТФ восстанавливается, а продукты более глубокого распада ее исчезают из тканей.

Значение АТФ как источника энергии для сократительной деятельности матки впервые было доказано Сзаро (1955). Он показал, что при блокировании гликолиза, путей ресинтеза макроэргических фосфатов, напряжение в тетанизированной матке быстро уменьшается в связи с исчезновением креатинфосфата и снижением уровня АТФ. При резком понижении содержания АТФ в мышце матки развивается контрактура. В случае выключения гликолиза моноiodуксусной кислотой и помещения таких кусочков мышечной ткани матки в бескислородную среду мышца матки может произвести 10 сокращений, тогда как скелетная мышца в тех же условиях производит 100 сокращений. Учитывая, что мышца матки содержит примерно в 10 раз меньше макроэргических фосфатов, автор пришел к заключению, что для одного сокращения мышцы матки необходимо столько же энергии, как и для скелетной мышцы.

Таким образом, медленный тип сокращения мышцы матки может быть объяснен кроме особенностей структуры и низким уровнем в ней АТФ и креатинфосфата.

Так как АТФ быстро расщепляется при сокращении мышц, для длительной работы необходим непрерывный ресинтез АТФ в мышечной ткани.

В условиях нормального существования мышцы реакция сдвинута в сторону накопления АТФ. Следовательно, в работающей мышце осуществляется непрерывный «подвоз» фосфатных групп креатинфосфата к адениловой системе. Креатинфосфат является лишь временным депо фосфатных группировок для АТФ. Активатором креатинфосфокиназной реакции является АДФ, освобождающаяся в ходе АТФ-азной реакции. АДФ является также и ингибитором актомиозиновой АТФ-азы, что также способствует поддержанию высокого уровня АТФ в клетке. Однако основным путем ресинтеза АТФ из АДФ в мышечной ткани является фосфорилирование, сопряженное с окислением, обеспечиваемым двумя фундаментальными биохимическими процессами — гликолизом и дыханием.

Кроме окисления углеводов в цикле Кребса существует также и прямой путь их окисления, так называемый пентозный цикл. Этот путь расщепления углеводов является строго аэробным и в энергетическом отношении малозффективным.

Обмен веществ в гладких мышцах, в том числе и в мышце матки, мало изучен. Гладкая мускулатура отличается от скелетной не только морфологическими и функциональными особенностями, но и характером обмена веществ.

Согласно данным С. Е. Северина и А. А. Дикановой (1957), процессы дыхания в гладких мышцах выражены очень слабо. Авторы объясняют это накоплением в мышце молочной кислоты в аэробных условиях. Они отметили в них также и низкий уровень фосфорилирования. В анаэробных условиях в присутствии гликогена фосфорилирование составляет около 50% объема по сравнению с этим процессом в аэробных условиях. Одну из причин слабого фосфорилирования объясняют малым запасом макроэргических соединений АТФ и креатинфосфата в гладких мышцах.

Процессы углеводного обмена в гладких мышцах матки животных и человека существенно отличаются от характера обмена в скелетных мышцах.

Так, А. М. Генкин (1949) показал, что в мышцах матки как животных, так и человека содержание гликогена значительно ниже, чем в скелетных. При инкубации мышечной ткани матки в среде с гликогеном и фтористым натрием в концентрации $1-3 \cdot 10^{-2}$ моль практически не меняется гидролиз гликогена и прирост молочной кислоты, тогда как в скелетных мышцах в этих же условиях указанные процессы резко заторможены. Им установлено также, что фтористый натрий незначительно влияет на эстерификацию неорганического фосфата в мышце матки,

тогда как в скелетной мышце его действие резко выражено. Исследованиями Domonkas (1962) показано, что в аэробных условиях в тоническом мышечном волокне ни лактат, ни пируват не образуются. Причем тоническая мышца использует значительно меньше гликогена, чем тетаническая. В то же время поглощение кислорода тонической мышцей примерно в 3 раза больше, чем в тетанической мышце.

Полученные таким образом результаты привели авторов к выводу о том, что различия в обмене тонической и тетанической мышц обусловлены различиями активности дегидрогеназы молочной кислоты, а также систем окислительного декарбоксилирования кетокилот.

Обнаружена тесная связь между активностью фосфоорилазы и функциональным состоянием миомерия (Brody, 1958). Им установлено, что активность фосфоорилазы в мышце матки беременных женщин почти в 100 раз выше, чем в миомерии женщин в период менопаузы. Причем изменения активности фосфоорилазы в миомерии соответствуют изменениям содержания гликогена. В послеродовой период активность фосфоорилазы быстро снижается.

Н. Л. Василевская (1956) выявила интенсивное протекание реакции гликолиза в миомерии. Однако при беременности интенсивность гликогенолиза значительно снижается, а к моменту родов даже не определяется. Параллельно снижению активности гликолиза наблюдается накопление гликогена.

Таким образом, для мышцы матки женщин, как и для гладких мышц иных органов, характерным является низкое первичное содержание энергетических веществ в виде макроэргов, а также некоторые особенности углеводного обмена.

Основным путем ресинтеза источников энергии в мышечной ткани матки является окислительное фосфоорилирование. Исследования окислительных процессов в мышце матки очень немногочисленны. Так, было показано, что интенсивность дыхания мышцы матки небеременных низкая (Echbach, 1956).

Rossi (1952), исследуя активность цитохромоксидазы в миомерии животных, обнаружил, что самая высокая активность фермента свойственна молодым неполовозрелым животным, тогда как с наступлением половой зрелости активность фермента значительно понижается.

Гистохимические исследования окислительных ферментов миомерии небеременных женщин, проведенные Crespo (1962), выявили слабую активность в мышечных клетках сукцинатдегидрогеназной системы. Известно, что сукцинатдегидрогеназа составляет важное звено в цепи дыхательных ферментов.

Данные о слабовыраженной активности окислительных ферментов мышцы матки небеременных женщин находят объективные подтверждения и в электронно-микроскопических исследованиях Laqueps и соавторов (1964). Они показали, что в мышечных клетках матки небеременных женщин митохондрии цитоплазмы встречаются только вокруг ядра и в немногих участках других цитоплазматических мембран. Саркоплазматический ретикулум слабо развит, со слабовыраженной шероховатой поверхностью. Митохондрий мало, их размер невелик. Большая часть клетки занята необычно расположенными миофилламентами.

Таким образом, данные о небольшом количестве митохондрий, их малый размер и необычная (сморщенная) форма являются определенным доказательством низкой активности окислительных процессов в мышечных клетках матки небеременных женщин. Однако экспериментальные исследования мышцы матки при беременности показали, что в процессе беременности значительно повышается активность окислительного и гликолитического метаболизма.

И. Я. Геревич (1966), В. И. Гуштан (1968) отметили резкое повышение потребления кислорода тканью матки беременных женщин и животных. При этом интенсивность дыхания миометрия достигает максимума в период родов и снижается вскоре до исходного состояния. Окислительные процессы в миометрии при беременности значительно активируются. Ингаляция кислорода активирует сукцинатдегидрогеназу миометрия. И. Я. Геревич (1967) установил также, что интенсивность окислительных процессов в мышце матки тесно связана с функциональным состоянием матки.

Сресро и соавторы (1962) при гистохимических исследованиях миометрия беременных женщин обнаружили повышенную активность окислительных ферментов и особенно резко выраженную активность фосфорилазы.

Электронно-микроскопические исследования миометрия женщин также свидетельствуют о повышении активности окислительных процессов в связи с беременностью. Так, Laqueps и соавторы (1964) выявили, что при 18—20 нед беременности помимо увеличения размеров клеток миометрия наиболее заметные изменения происходят на уровне цитоплазматических органелл. Прежде всего отмечается увеличение числа митохондрий, форма их сферическая со светлым матриксом. Комплекс Гольджи сильно гипертрофирован. Эндоплазматический ретикулум увеличен в объеме и сильно расширен. В саркомере выявляется повышение миозиновой активности. При беременности 40 нед

отмечено дальнейшее увеличение числа и размеров цитоплазматических органелл. Увеличено как число митохондрий, так и их размер по сравнению с серединой беременности. Комплекс Гольджи, также увеличенный в размерах, рассеян среди элементов эндоплазматического ретикулула.

Основные показатели энергетического обмена миометрия женщин в динамике беременности и родах. Согласно результатам исследований И. Я. Геревича (1967), потребление кислорода мышцей матки небеременных женщин в среднем составляет $19,8 \text{ мм}^3/\text{г}$ сырой ткани за 1 ч, а коэффициент Р/О — 0,7. Наряду с этим установлена способность миометрия к относительно высокой активности гликолитического метаболизма, составляющего 35% общего метаболизма ткани. Установленная в мышце матки небеременных женщин относительно низкая интенсивность энергетического обмена коррелирует с низким содержанием актомиозина и его АТФ-азной активностью (Е. Т. Михайленко, 1963), высоким уровнем содержания соединительнотканых белков (В. В. Андрашко, 1965), низким уровнем содержания гликогена, КФ, АТФ (Н. Л. Василевская, 1956; К. К. Крециус, 1960; А. П. Яковенко, 1965), что в известной мере объясняет низкую контрактильную способность миометрия, характерную для небеременной матки.

При беременности значительно повышается интенсивность окислительного метаболизма в миометрии. Причем он возрастает по мере развития беременности, достигая наивысшего уровня к концу ее. Так, уже при беременности 8—12 нед потребление кислорода миометрием в 2,5 раза превышает уровень потребления его миометрием матки небеременных женщин; при беременности 24—26 нед — в 2,7 раза выше, при беременности 32—36 нед — в 3 раза. К концу беременности (39—40 нед) потребление кислорода миометрием в 3,5 раза больше, чем миометрием небеременной матки ($P < 0,001$).

Наряду с интенсивностью возрастает энергетическая эффективность окислительных процессов в миометрии беременных женщин. При беременности 8—12 нед Р/О увеличивается в 3 раза по сравнению с мышцей матки небеременных женщин ($P < 0,001$), а в 24—26 нед беременности Р/О достигает наивысшего уровня, превышая его на 23% при 8—12 нед беременности ($P < 0,91$). Однако дальнейшее развитие беременности сопровождается некоторым снижением окислительного фосфорилирования. Так, при 32—36 нед беременности отмечается снижение значения Р/О на 31%, а в 37—38 и 39—40 нед — на 39% по сравнению с 24—26 нед беременности ($P < 0,001$).

Таким образом, к 24—26 нед беременности уровень потребления кислорода мышцей матки возрастает в 2,7 раза, а окислительное фосфорилирование более чем в 4 раза, тогда как во вторую половину беременности интенсивность потребления кислорода повышается лишь на 88%, а окислительное фосфорилирование за этот период понижается на 39%.

В первую половину беременности, когда в основном происходит усиленный рост матки, высокая интенсивность и энергетическая эффективность окислительных процессов мышцы матки обеспечиваются лишь наполовину за счет реакций цикла Кребса. К концу беременности значительно возросшая интенсивность окислительных процессов почти полностью обеспечивается за счет повышения активности реакций трикарбонового цикла.

В тесной связи с интенсивностью и энергетической эффективностью аэробных процессов в миометрии находится активность гликолиза. Активность анаэробного гликолитического метаболизма в миометрии в процессе развития беременности возрастает в небольшой степени по сравнению с аэробными окислительными процессами, составляя к концу беременности лишь 21% энергетического обмена ткани (И. Я. Геревич, 1967). Следовательно, если для миометрия небеременных женщин отношение окислительных к гликолитическим процессам выражается 2:1, то в первую половину беременности — 4:1 и во вторую — 5:1. В первую половину беременности, когда происходит интенсивный рост матки, увеличение активности обмена миометрия достигается в основном за счет повышения энергетической эффективности аэробных окислительных процессов, при этом незначительно используются возможности гликолитического метаболизма. Во вторую половину беременности некоторое снижение энергетической эффективности окислительных процессов все больше восполняется гликолитическими процессами преимущественно за счет аэробного гликолиза. К концу беременности миометрий максимально использует возможности тканевого метаболизма для обеспечения значительно возросших потребностей в энергии. Отсюда следует, что гликолитические процессы играют резервную роль в энергетическом обмене миометрия беременной матки.

Таким образом, проведенные исследования выявили резкое повышение интенсивности энергетического обмена миометрия в процессе развития беременности, это обуславливает стремительный рост матки и качественную перестройку ее белкового состава в основном в первую половину беременности, значительное накопление гликогена, КФ, АТФ и увеличение количества

ионов кальция, а также повышение АТФ-азной активности актомиозина — во вторую половину беременности, что обеспечивает высокую сократительную способность матки к началу родов.

Исследования энергетического обмена миометрия женщин при первичной слабости родовой деятельности позволили выявить сдвиг метаболизма в сторону замещения эффективных в энергетическом отношении окислительных процессов малоэффективными гликолитическими процессами в результате блокирования цикла Кребса недоокисленными продуктами углеводного обмена (молочная кислота). Если для миометрия 40 нед беременности отношение окислительного к гликолитическому метаболизму выражается 4 : 1, то при первичной слабости родовой деятельности — 1,3 : 1, то есть на 2/3 понижается интенсивность окислительных процессов. По данным И. Я. Геревича (1967) и В. И. Гуштан (1968), энергетический обмен миометрия в родах значительно изменяется и зависит от продолжительности и активности родовой деятельности.

Интенсивность окислительных процессов мышцы матки в родах, продолжительность которых не превышает 16 ч, повышается на 24%, а активность окислительного фосфорилирования — на 12% по сравнению с мышцей матки при доношенной беременности ($P < 0,001$). При этом активность гликолитических процессов достигает 27% энергетического обмена миометрия. По сравнению с 10-недельной беременностью наблюдается некоторое снижение окислительных процессов.

В родах, продолжительность которых превышает 18 ч, интенсивность потребления кислорода миометрия на 38%, а окислительное фосфорилирование на 40% ниже по сравнению с миометрием рожениц при непродолжительных родах ($P < 0,001$). Следовательно, при затяжных родах наряду с понижением интенсивности окислительных процессов в миометрии в значительной степени снижается их энергетическая эффективность. Наряду с этим отмечается высокий уровень активности гликолитических процессов, составляющий 31% энергетического обмена ткани. Таким образом, при затяжных родах заметно повышается относительная роль гликолитических процессов в энергетическом обмене миометрия.

При затяжных родах блокируется реакция образования янтарной кислоты в цикле Кребса, что является непосредственной причиной снижения интенсивности и энергетической эффективности окислительных процессов миометрия женщин при затяжных родах.

Цистеин активирует интенсивность окислительных процессов в миометрии при затяжных родах на 10% больше по сравнению с непродолжительными родами ($P < 0,001$). По-видимому, свойством цистеина восстанавливать активность тиоловых ферментов цикла Кребса в какой-то степени объясняется и более высокая интенсивность дыхания миометрии в среде инкубации.

При родовой деятельности более чем 18 ч в результате блокирования цикла Кребса понижается энергетическая эффективность окислительного обмена, что вызывает компенсаторное повышение активности гликолитических процессов и быстрое накопление недоокисленных продуктов метаболизма — лактата и пирувата. Это приводит к сдвигу рН и кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза, к дальнейшему снижению энергетической эффективности метаболизма за счет разобщения окислительных процессов с фосфорилированием и быстрому утомлению мышцы матки.

Понижение сократительной способности матки при этом — защитная реакция организма, предохраняющая от декомпенсации энергетического обмена мышцы матки, что привело бы к полному истощению энергетических веществ в мышечной ткани и потере функции органа. Организм путем снижения интенсивности сократительной деятельности матки стабилизирует равновесие энергетического обмена. Это соответствует стадии субкомпенсации энергетического обмена в мышечной ткани матки.

Более чем через 18 ч родовой деятельности в мышечной ткани матки наступает стадия субкомпенсации энергетического обмена, которая приводит к снижению сократительной способности матки. Основные закономерности, качественная направленность процессов окисления, окислительного фосфорилирования и гликолиза для всех отделов матки одинаковы.

Таким образом, нормальная сократительная способность матки в родах возможна лишь при достаточно высоких энергетических показателях обменных процессов в ней. Если при непродолжительной родовой деятельности (до 18 ч) отмечается компенсация в энергетическом балансе миометрии, то при затяжных родах наблюдаются явления субкомпенсации, а в случаях особо выраженной первичной слабости родовой деятельности — признаки выраженной декомпенсации энергетического обмена в миометрии.

Основные показатели энергетического обмена миометрии женщин при первичной слабости родовой деятельности. По мере клинического проявления слабости родовой деятельности интенсивность потребления кислорода мышцей матки прогрессивно

снижается, достигая самого низкого уровня при продолжительности родов 72 ч, а при 24—35 ч потребление кислорода в глубоком слое миометрия снижалось в среднем на 70% по сравнению с нормальной родовой деятельностью ($P < 0,001$). При продолжительности родов 36 ч отмечалось дальнейшее снижение поглощения кислорода до 92,7 мм³ в 1 ч на 1 г сырой ткани, то есть на 82,8% меньше по отношению к норме. При дальнейшем прогрессировании слабости родовой деятельности (роды 36—72 ч) 1 г сырой ткани мышцы матки поглощал 80,71 мм³ кислорода за 1 ч, то есть наступало еще более выраженное снижение активности окислительных процессов (В. И. Гуштан, 1968).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что чем большая продолжительность родов у женщин при первичной слабости родовой деятельности, тем четче выражено снижение активности поглощения кислорода в миометрии. Повышение сократительной активности матки в родах должно обеспечиваться необходимыми энергетическими веществами помимо самой интенсификации окислительных процессов. При выраженной слабости родовой деятельности в миометрии отмечается ацидоз (Сорт и соавт., 1957), что приводит к нарушению в ряде звеньев окисления трикарбоновых кислот в цикле Кребса. В результате даже при достаточном снабжении миометрия кислородом при данной патологии родов не наблюдается достаточной скорости окисления многих субстратов, тем более что при длительных родах мышца всегда работает в «кислородный долг», особенно во второй период родов. В связи с усиленной мышечной работой не только матки, но и скелетной мускулатуры и брюшного пресса в крови рожениц усиливается метаболический ацидоз, увеличивается содержание молочной, пировиноградной кислот и других недоокисленных продуктов углеводного обмена (Г. М. Савельева, 1966). Определяя в крови концентрацию водородных ионов, парциальное давление углекислоты, содержание стандартных бикарбонатов и избыток оснований, Gehman и Wulf (1966) доказали, что интенсивность метаболического ацидоза зависит от длительности родовой деятельности. Метаболический ацидоз несколько снижается в течение первых 24 ч после родов, нормализуется он только на 5-й день послеродового периода. При значительном дефиците в миометрии кислорода молочная кислота не окисляется (при гликолизе), что способствует максимальному накоплению ее в матке с последующим выраженным развитием ацидоза в миометрии.

При первичной слабости родовой деятельности коэффициент сопряжения дыхания и фосфорилирования P/O значительно сни-

жается по сравнению с контрольной группой — с 2,3 до 1,1, то есть имеется эффект разобщения, который наблюдается при особо выраженном утомлении миомерия в родах, когда в результате недостаточного окисления продуктов обмена в мышечной клетке нарушается основной фосфорилирующий путь окисления, связанный с внутренней средой клетки. Тем самым значительно снижается энергетическая эффективность протекающих в клетке окислительных процессов.

В зависимости от субкомпенсации или декомпенсации окислительных процессов при первичной слабости родовой деятельности отмечены два варианта активирующей способности интермедиатов цикла Кребса — окисление янтарной и лимонной кислотами. Наряду с этим отмечалось начиная с продолжительности родов до 24 ч снижение относительной разницы активирования янтарной и лимонной кислот.

Так, в миомерии женщин с продолжительностью родов 18—24 ч наряду с уменьшением поглощения кислорода отмечено значительное активирование процессов окисления лимонной и особенно янтарной кислотами. При этом поглощение кислорода за 1 ч на 1 г сырой ткани миомерия повышалось соответственно на 17,6% ($P < 0,001$) и 45,1% ($P < 0,05$) по сравнению с контролем. Разница активирования янтарной и лимонной кислотами увеличивалась по сравнению с миомерием матки женщин, у которых роды были непродолжительными.

Высокая активирующая способность указанных веществ, особенно янтарной кислоты, указывает на то, что при начинающейся слабости родовой деятельности (роды 18—24 ч) уже имеется дефицит субстратов в первом и втором звеньях цикла Кребса.

Наряду с этим отмечается высокая активирующая способность цистеина, который восстанавливает сульфгидрильные группы, участвует в их мобилизации при окислительно-восстановительных реакциях. Активирование потребления кислорода цистеином дает основание предположить относительную недостаточность в родах коэнзима А и тиамин-пирофосфата-кофермента кетоглутараткарбоксилазы, катализирующей реакцию образования янтарной кислоты. Недостаток в организме женщин при слабости родовой деятельности витамина В₁ (тиамина) может быть причиной пониженной реакции образования янтарной кислоты (Р. Л. Шуб, 1961; Rapoport, 1966). Причем понижение интенсивности и энергетической эффективности окислительных процессов в миомерии при слабой родовой деятельности наступает в основном за счет блокирования 5-го звена цикла Кребса. Лимонная кислота играет большую роль в подавлении

гликолитических процессов, являясь ингибитором активности фермента фосфофруктокиназы (С. А. Нейфах, 1964).

Наряду со снижением интенсивности окислительных процессов в миометрии при слабости родовой деятельности отмечается значительное повышение активности гликолитических процессов. Причем возрастает активность анаэробного гликолиза, который составляет почти половину общего уровня гликолитического обмена. Снижение активности окислительных процессов отмечено и по соотношению окисления к гликолизу, которое понижалось до 1,9 : 1 (при непродолжительных родах оно равнялось 2,58 : 1). Все более прогрессирующее блокирование 5-го звена цикла Кребса в значительной степени снижает энергетическую эффективность всего обмена миометрия, в связи с чем понижается сократительная деятельность матки в родах.

Наши исследования показали, что чем более клинически выражена слабость родовой деятельности, тем чаще выявлялись нарушения в цепи дыхания цикла Кребса, особенно в 5-м звене. Энергетическая эффективность лимоннокислого цикла уже при длительности родов 24 ч начинает снижаться, что выражается в декомпенсированном блокировании окислительных реакций в изучаемых звеньях.

Прогрессивное снижение окислительной активности в 1-м и особенно в 5-м звене цикла Кребса свидетельствует о выраженном декомпенсированном блокировании окислительного обмена, что способствует накоплению кислых и недоокисленных продуктов углеводного, жирового и белкового обмена, который при длительности родов 24—36 ч достигал 36,5%; 48—62 ч — 45,6%, 72 ч — 50,7% общего энергетического обмена. При этом в миометрии наряду с ростом общего гликолиза отмечается резкое возрастание анаэробного гликолиза, который составляет при родах длительностью 24—36 ч 20,7%, 48—62 ч — 30,8%, 72 ч — 38,3% общего обмена.

О снижении интенсивности окислительных и росте гликолитических процессов свидетельствует уменьшение соотношения окисление/гликолиз, которое выражалось при продолжительности родов 24—36 ч как 1,6 : 1; 48—62 ч — 1,3 : 1; 72 ч — 1,1 : 1.

Следовательно, резкое падение активности процессов окисления в 1-м и особенно 5-м звене цикла Кребса, возрастание гликолитического обмена со сдвигом в анаэробную сторону, уменьшение соотношения окисление/гликолиз указывают на выраженную декомпенсацию энергетического обмена в мышце матки при тяжелых клинических проявлениях слабости родовой деятельности.

Таким образом, если мышца матки в процессе непродолжительных родов получает энергию за счет окислительных процессов, то при первичной слабости родовой деятельности, в условиях выраженной декомпенсации энергетического обмена, она включает резервные гликолитические процессы, уровень которых по мере нарастания слабости родовой деятельности возрастает, причем больше за счет анаэробного гликолиза. Этот путь образования энергии малоефективен.

Зависимость интенсивности тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования от степени слабости родовой деятельности. В мышце матки при нормальных родах продолжительность до 16 ч вместе с повышенным потреблением кислорода отмечено повышение и степени сопряжения и фосфорилирования ($P < 0,01$), в то время как, по данным И. Я. Геревича (1967), при таком же сроке беременности, но без родовой деятельности эти показатели значительно меньше, а именно: интенсивность поглощения кислорода в мышце матки составила $70,8 \text{ мм}^3$, а $P/O = 1,8$.

При нормальной родовой деятельности в мышце матки имеется значительное повышение интенсивности процессов окисления и энергетической их эффективности, что необходимо для физиологического течения родового акта.

Наряду с усилением активности окислительных процессов в родах незначительно повышаются также и гликолитические процессы, особенно за счет аэробного гликолиза. Так, под влиянием глюкозы (субстрата окисления) общее потребление кислорода уменьшается на $18,7\%$ по сравнению с контролем и составляет $81,3\%$ ($P < 0,001$). В то же время фтористый натрий оказывает активирующее влияние на процессы окисления, причем потребление кислорода возрастает на $9,8\%$ ($P < 0,001$). При этом энергия дыхания миометрия продуцируется преимущественно за счет окислительных процессов. При нормальных родах гликолитические процессы играют незначительную роль и достигают всего лишь $27,9\%$ общего энергетического обмена. Соотношение окислительных и гликолитических процессов составляло $2,58 : 1$. По данным И. Я. Геревича (1967), при 40 нед беременности без родовой деятельности это соотношение выразилось как $3,8 : 1$.

При физиологических родах уже отмечается некоторое снижение соотношения окислительных и гликолитических процессов, что на фоне общего повышения энергетического метаболизма указывает на большую затрату энергетических ресурсов, то есть имеется уже небольшой эффект разобщения окисления и фосфорилирования. При этом также отмечаются и качественные

изменения в гликолитическом обмене. Так, при относительно высокой энергии аэробного гликолиза (18,2% к общему энергетическому обмену) возрастает и энергия анаэробного гликолитического обмена (9,7% к общему обмену). По данным И. Я. Геревича (1967), при беременности 40 нед без родовой деятельности энергия анаэробного гликолиза составляла лишь 1% по отношению к общему обмену.

Таким образом, при нормальной родовой деятельности, продолжающейся 16 ч, мышца матки обеспечивает свои энергетические потребности в основном за счет окислительных и в меньшей мере — за счет гликолитических процессов.

При затянувшейся родовой деятельности до 24 ч, как показывают наши исследования, уровень потребления кислорода мышечной тканью матки за счет окисления собственных субстратов незначительно уменьшается по сравнению с контролем. Наряду с этим отмечается также незначительное снижение уровня сопряжения окисления и фосфорилирования.

Под влиянием глюкозы дыхание мышцы тормозится на 17,5% по сравнению с контролем ($P < 0,001$). Это значит, что активность аэробного гликолиза в мышце матки меньше по сравнению с контролем на 1,2%, в то же время анаэробный гликолиз на 2,9% больше ($P < 0,005$). При блокировании гликолиза в мышце матки фтористым натрием отмечено активирование потребления кислорода на 12,7% по сравнению с контролем ($P < 0,001$). Таким образом, мышца матки при затянувшихся родах (до 24 ч) характеризуется более высоким уровнем активности гликолитических процессов (30,2%), а удельный вес окислительного метаболизма значительно снижается. Соотношение окислительных и гликолитических процессов выражается как 1,9 : 1 (при контроле 2,58 : 1). Эти данные указывают на то, что при затянувшихся родах (до 24 ч) снижается энергетическая эффективность общего метаболизма в мышце матки.

Повышение активности гликолитических процессов, как показали наши исследования, особенно при слабости родовой деятельности, приводит к насыщению мышцы матки и организма в родах недоокисленными продуктами метаболизма (молочной и пировиноградной кислотами). В свою очередь метаболический ацидоз вызывает падение активности ферментов тканевого дыхания и других ферментов, участвующих в акте сокращения матки, что является одной из причин развития слабости родовой деятельности.

У рожениц с первичной слабостью родовой деятельности (продолжительность родов 36 ч) в мышце матки происходит дальнейшее снижение потребления кислорода, и окисление за

счет собственных субстратов в среднем составило $92,7 \text{ мм}^3$, что на $17,3\%$ меньше по сравнению с контролем. Параллельно этому отмечается значительное снижение уровня сопряжения окисления и фосфорилирования. Определяется разобщение сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования. Активность гликолитических процессов повышается до $34,6\%$ общего энергетического обмена. В общем гликолитическом обмене относительно понижается отношение аэробного гликолиза к анаэробному. Так, под влиянием глюкозы потребление кислорода снижалось на $14,8\%$ по сравнению с контролем ($P < 0,01$). Аэробный гликолиз уменьшался на $3,4\%$ по сравнению с контролем. Одновременно повышался удельный вес анаэробного гликолиза, достигая $19,8\%$ по отношению к общему энергетическому обмену. Отношение окислительных процессов к гликолитическим выражалось как $1,6 : 1$ (в контроле $2,5 : 1$). Все это приводит к утомлению мышцы матки. Повышение активности гликолитических процессов вызывает тканевый ацидоз в еще большей степени, который усиливает течение окислительно-восстановительных и многих других ферментативных реакций. К тому же энергетическая эффективность гликолитических процессов значительно ниже, чем процессов окисления.

При первичной слабости родовой деятельности с продолжительностью родового акта до 60 ч нами отмечено еще большее снижение общей дыхательной способности мышцы матки. Общее потребление кислорода за счет собственных субстратов равно в среднем $80,7 \text{ мм}^3$, что на $37,2\%$ меньше по отношению к контролю. Еще более снижается уровень сопряжения окисления и фосфорилирования. При этом значительно увеличивается роль гликолитических процессов, которые составляли $42,8\%$ (при контроле $27,9\%$) общего энергетического обмена. Преобладает анаэробный гликолиз. Аэробный гликолиз составлял $17,2\%$ и анаэробный — $25,6\%$ общего энергетического обмена. Под влиянием глюкозы потребление кислорода мышцей матки снижалось на $16,8\%$ по сравнению с контролем ($P < 0,005$). Удельный вес окислительных процессов в общем энергетическом обмене также снижался, при этом соотношение окисления и гликолиза составляло $1,3 : 1$. Все это указывает на уменьшение энергетической возможности, а также функциональной активности мышцы матки при тяжелой степени слабости родовой деятельности.

В группе рожениц с продолжительностью родов 90 ч отмечалось особенно низкое потребление кислорода мышцей. При этом выявлен наименьший уровень сопряжения окисления и фосфорилирования, причем эффект разобщения дыхания и фосфорилирования еще более выражен. Еще больше повышается

интенсивность гликолитических процессов по отношению к окислительным. Гликолитические процессы составляют 46,8% общего энергетического обмена. Соотношение окислительных процессов к гликолитическим было 1,3 : 1. Имеется еще более резкий сдвиг в сторону анаэробного гликолиза, причем аэробный гликолиз составляет 15,6%, анаэробный — 31,2% общего энергетического обмена.

В присутствии глюкозы потребление кислорода достигало 58,3 мм³, что составляет 84,7% по отношению к контролю ($P < 0,001$). Из приведенных данных видно, что длительные роды сопровождаются изменениями энергетического обмена в мышце матки: увеличиваются менее эффективные гликолитические процессы, особенно анаэробный гликолиз, что приводит к дальнейшему ослаблению родового акта.

При вторичной слабости родовой деятельности, также как и при первичной, выявлено значительное понижение мышц матки потребления кислорода, что на 35,3% меньше контроля ($P < 0,001$). Уровень сопряжения окисления и фосфорилирования также резко снижен. Добавление в инкубационную среду глюкозы подавляло потребление кислорода на 10,9% ($P < 0,05$), что свидетельствует об имеющемся выраженном аэробном гликолизе. В мышце матки значительно повышены гликолитические процессы, которые составляют 39,6% общего энергетического обмена с заметным преобладанием анаэробного гликолиза. Аэробный и анаэробный гликолиз составляют соответственно 9,5 и 30,1% общего обмена. В гликолитическом обмене их уровень соответственно равен 23,9 и 76,1%.

Окислительные процессы в энергетическом обмене значительно снижены и составляют 60,4%, то есть на 11,7% меньше по сравнению с контролем. Отношение окислительных процессов к гликолитическим выражалось как 1,52 : 1. Таким образом, при вторичной слабости родовой деятельности, также как и при первичной, в мышце матки происходит значительное снижение активности процессов окисления.

Таким образом, чем продолжительнее роды у женщин при первичной слабости родовой деятельности, тем сильнее снижаются окислительные процессы в матке, резко падает поглощение кислорода тканью матки. На этом фоне повышаются процессы гликолиза, особенно анаэробного. Степень сопряжения окисления и фосфорилирования снижается и в результате недостаточного окисления продуктов обмена в мышечной клетке нарушается основной фосфорилирующий тип окисления. Тем самым значительно снижается энергетическая эффективность протекающих в клетке окислительных процессов.

Как показали наши исследования, уже через 16 ч активной родовой деятельности в мышце матки начинают проявляться процессы, направленные на снижение энергетического обмена в миометрии. Поэтому акушеру-гинекологу нужно знать, что желательно роды закончить до того, как наступит нарушение окислительных процессов в матке. В случае слабости родовой деятельности, при проведении родостимуляции без эффекта необходимо регулировать родовой процесс так, чтобы не допустить утомления мышцы матки. С этой целью роженице нужно предоставлять каждые 16—18 ч отдых на 6—8 ч с исключением на это время малоэффективной родовой деятельности. Затем необходимо проводить стимуляцию родовой деятельности и параллельно вводить вещества, повышающие окислительные процессы и энергетический обмен в мышце матки. Такими веществами являются эстрогенные гормоны, серотонин, галаскорбин, глутаминовая кислота, тиамин, глутатион, кислород.

ДЫХАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ МИОМЕТРИЯ

Дыхание митохондрий и содержание кальция в субклеточных фракциях мышцы матки при беременности и родах. Нашими исследованиями было показано, что миометрий беременных женщин обладает высокой степенью дыхания (накануне родов интенсивность окислительных процессов возрастает в несколько раз). С этих позиций мы изучили дыхательные свойства митохондрий накануне беременности и в родах у женщин.

Исследованы митохондрии миометрия у 17 небеременных женщин (эти данные условно приняты нами за относительную норму), у 15 беременных женщин — накануне родов и у 15 рожениц. При этом потребление кислорода митохондриями миометрия при окислении сукцината составляет $25,0 \pm 1,8$ мкат/мг белка за 3 мин/л. Потребление кислорода, связанное с окислительным фосфорилированием, составляет $29,8 \pm 2,2$, а дыхательный контроль (ДК) равен $1,3 \pm 0,06$ мкат/мг белка за 3 мин/л. В субклеточных фракциях мышцы матки небеременных женщин содержится следующее количество кальция (в мкг/г сырой ткани): в гомогенате — $64,0 \pm 2,7$, в надосадочной фракции — $41,0 \pm 2,1$, в ядре с обрывками ткани — $16,0 \pm 1,4$, в митохондриях — $1,8 \pm 0,2$, в микросомах — $1,5 \pm 0,19$.

Следовательно, миометрий небеременных женщин характеризуется относительно низкой степенью сопряжения окисления и фосфорилирования. Сравнительно небольшая интенсивность энергетического обмена в мышце матки небеременных женщин обуславливает, по-видимому, снижение функциональной активности актомиозина и его АТФ-азной активности (Е. Т. Михайленко, 1964), низкий уровень содержания АТФ, КФ и гликогена (А. П. Яковенко, 1966). Наряду с этим выявлено незначительное содержание кальция в митохондриях.

Невысокое содержание кальция в мышце матки небеременных женщин согласуется с положением о том, что электролитный состав миометрия находится в тесной зависимости от уровня гормональной насыщенности организма, беременности и родов (Н. С. Бакшеев, 1960).

Полученные нами данные позволяют заключить, что мышце матки небеременных женщин присуще относительно небольшое количество кальция и низкая интенсивность обменных процессов, что в известной мере объясняет слабую сократительную способность органа, характерную для физиологии небеременной матки.

Известно также, что метаболизм миометрия находится в тесной зависимости от функционального состояния органа, которое сопровождается определенным уровнем гормональной насыщенности организма.

Мы провели серию исследований по изучению дыхания митохондрий в субклеточных фракциях миометрия у женщин накануне родов и в родах (М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, Е. Т. Михайленко, 1974).

Нами выявлено, что потребление кислорода митохондриями миометрия накануне родов при окислении сукцината составляет $50,0 \pm 5,40$ мкат/мг белка за 3 мин/л. Потребление кислорода, связанное с окислительным фосфорилированием, составляет $64,0 \pm 3,50$ мкат/мг белка за 3 мин/л. При этом ДК равен $1,50 \pm 0,09$, что указывает на высокую степень интенсивности окислительных процессов в миометрии женщин во время беременности.

Содержание кальция в субклеточных фракциях миометрия при беременности увеличивается и составляет в гомогенате — $72,50 \pm 9,50$ мкг/г сырой ткани; в надосадочной жидкости — $50,0 \pm 4,90$ мкг/г; в ядре — $32,60 \pm 7,30$ мкг/г; в митохондриях — $2,10 \pm 0,40$ мкг/г; в микросомах — $1,92 \pm 0,41$ мкг/г, что значительно превышает все показатели, полученные при исследовании небеременной матки.

При исследовании миометрия в родах (первый период родов) установлено, что потребление кислорода митохондриями значительно снижалось при окислении сукцината ($27,00 \pm 1,70$ мкат/мг белка за 3 мин/л). Потребление кислорода, связанное с окислительным фосфорилированием, также снижается ($41,00 \pm 2,30$ мкат/мг белка за 3 мин/л). Дыхательный контроль при этом $1,52 \pm 0,0$. Кальций во всех фракциях клетки значительно увеличивается.

Субклеточные фракции содержат кальций в следующих количествах: гомогенат — $142,00 \pm 17,00$ мкг/г сырой ткани, надосадочная жидкость — $73,00 \pm 10,80$ мкг/г, ядра — $42,50 \pm 7,70$ мкг/г, микросомы — $4,15 \pm 1,92$ мкг/г, митохондрии — $3,20 \pm 0,34$ мкг/г.

При сравнении данных о дыхании митохондрий миометрия, полученных при кесаревом сечении в родах, обнаружено, что

потребление кислорода при окислении сукцинатом на 45% ниже, чем в миометрии накануне родов, а потребление кислорода, связанное с окислительным фосфорилированием, имеет также выраженную тенденцию к снижению. При этом дыхательный контроль ниже, чем в митохондриях накануне родов.

Итак, потребление кислорода митохондриями миометрия накануне родов при окислении сукцината на 50% выше, чем в мышце небеременной матки, а потребление кислорода, связанное с окислительным фосфорилированием, на 52% выше. Дыхательный контроль в митохондриях накануне родов выше на 30% по сравнению с беременной маткой.

Содержание кальция в субклеточных фракциях мышцы матки накануне родов по сравнению с нормой заметно увеличено во всех фракциях, а в ядерной фракции значительно (на 104%). В родах по сравнению с периодом накануне родов содержание кальция увеличивается в гомогенате на 121%, в ядерной фракции — на 162%, в митохондриях — на 77%, в микросомах — на 180%, в надосадочной жидкости — на 78%, что свидетельствует о значительных сдвигах тканевого метаболизма в миометрии в родах.

Дыхание субклеточных фракций мышцы матки и содержание кальция в них в эксперименте. Учитывая особую роль субклеточных фракций миометрия и ионов Ca^{2+} в процессах тканевого дыхания и сократительной деятельности матки, а также предположение о возможном участии этого катиона в реализации функции серотонина, мы изучали в эксперименте дыхание субклеточных фракций мышцы матки и содержание кальция в них при различных функциональных состояниях организма экспериментальных животных.

Опыты проводили на 3 группах крольчих: у небеременных, у беременных накануне родов и у беременных крольчих, которым в течение 5 дней перед родами вводили эстрогены из расчета 250 ед/кг массы и серотонин по 0,4 мг/кг массы.

Наши исследования позволяют заключить, что миометрий небеременных животных характеризуется низкой степенью сопряжения окисления и фосфорилирования.

Наибольшее содержание кальция на 1 мг белка отмечено в митохондриальной фракции матки небеременных крольчих, меньшее его количество — в надосадочной, еще меньшее — в микросомальной и минимальное — в ядерной.

При сопоставлении величин потребления кислорода митохондриями мышцы матки беременных крольчих при окислении сукцината по сравнению с небеременными животными оказывается, что степень сопряжения окисления с фосфорилированием

возрастает более чем в 5 раз (на 518%). При этом дыхательный контроль увеличивается более чем в 4 раза (на 422%).

Таким образом, гликолитический путь энергетического обмена, преобладающий в мышце матки небеременных животных, не удовлетворяет возросшую потребность беременной матки в энергетических процессах, результатом чего является включение сложных регуляторных механизмов, обеспечивающих активацию более эффективного пути обеспечения энергией — окислительного фосфорилирования.

Накануне родов общее содержание кальция в миометрии по сравнению с небеременной маткой увеличивается больше чем в 3,5 раза (на 384%). В микросомальной фракции уровень кальция увеличивается более чем в 8 раз (на 815%), в надосадочной — более чем в 5 раз (на 514%), в митохондриальной — более чем в 4 раза (на 413%) и в ядерной — почти в 3 раза (на 279%).

Обнаруженное нами значительное увеличение содержания кальция в миометрии животных накануне родов представляет значительный интерес, так как известно, что в этот период матка готова к моторной деятельности. При этом происходит непрерывный «выброс» пиковых потенциалов в миометрии (И. Д. Лановой, 1969).

Очевидно, во время беременности изменяется проницаемость мембран для кальция, имеющего большое значение в регуляции не только некоторых процессов метаболизма в миометрии, но и сократительной функции матки в родах.

На фоне предварительного введения беременным животным эстрогенов и серотонина потребление кислорода митохондриями матки при окислении сукцината возрастает в 2 раза. Потребление кислорода, связанное с окислительным фосфорилированием, также значительно выше.

В этой же серии исследований в миометрии беременных крольчих обнаружены изменения в содержании кальция и его распределении по фракциям. В гомогенате его содержится $149,0 \pm 6,8$ мкг/г сырой ткани, в надосадочной фракции — $94,5 \pm 7,75$ мкг/г, в ядрах — $17,8 \pm 0,89$ мкг/г, в митохондриях — $4,85 \pm 0,65$ мкг/г и в микросомах — $1,1 \pm 0,26$ мкг/г.

У беременных крольчих, не получавших эстрогены и серотонин, общее содержание кальция было меньшим на 51,4%, в надосадочной фракции — на 39,5%, в ядерной фракции — на 79,4%, в митохондриальной — на 88,9% и в микросомальной — на 95%, чем у группы беременных животных, получавших эти препараты.

Полученные данные о влиянии эстрогенов и серотонина на потребление кислорода митохондриями матки беременных животных свидетельствуют о глубокой количественной и качественной перестройке обменных процессов в мышечной ткани под воздействием этих веществ.

Полученные данные о повышении потребления кислорода митохондриями мышцы матки беременных крольчих и повышении величины дыхательного контроля при окислении сукцината под влиянием серотонина согласуются с данными литературы. Напряжение кислорода увеличивается за счет высокого потребления его митохондриями миометрия.

akusher-lib.ru

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИКЛИЧЕСКОГО 3¹,5¹-АМФ (цАМФ) В МИОМЕТРИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ

В настоящее время известно, что циклический АМФ (цАМФ) является внутриклеточным агентом и посредником действия большинства, если не всех гормонов и биологически активных веществ.

Циклический АМФ относится к нуклеотидам, которые можно рассматривать как моноэстерифицированные производные фосфорной кислоты. Благодаря наличию остатков фосфорной кислоты они представляют собой сильные двухосновные кислоты.

Stebs и соавторы (1959), исследуя активность мышечной киназы, в частности фосфорилазы В, выявили в водном экстракте мышц фактор, активирующий эту киназу, и идентифицировали его как 3¹, 5¹-АМФ (цАМФ).

В состав 3¹, 5¹-АМФ входят аденин, рибоза и фосфорная кислота. Благодаря наличию в рибозе цис-ОН групп ее эстеры и гликозиды легко гидролизуются. Химические свойства цАМФ зависят от имеющейся во втором положении (кольцо рибозы) свободной гидроксильной группы (Sutherland и соавт., 1967). За счет гидроксильной группы, находящейся у третьего углеродного атома, пентозы и гидроксила фосфорной кислоты, присоединенной к пятому углеродному атому сахара посредством кислородного мостика, в АМФ образуется кольцо. Лабильная и богатая энергией фосфатная связь 3¹, 5¹ обуславливает специфические свойства этого нуклеотида (Lipmann, 1970).

При гидролизе 3¹-связи в 5¹-связь наблюдается высокая энтальпия, что объясняется сжатием фосфатного кольца в цАМФ. Энтальпия при гидролизе 3¹-связи составляет 13,3 ккал/моль или 14,1 ккал/моль, по данным разных авторов.

Молекулярная масса цАМФ 319,19. Наибольшей растворимостью нуклеотид обладает в NaOH. Образование цАМФ происходит как в аэробных условиях, так и в атмосфере азота (Sutherland и соавт., 1962).

В опытах с меченой АТФ (P³²) доказано, что при образовании цАМФ происходит отщепление пирозината, α-фосфатная

группа АТФ остается в молекуле циклического нуклеотида (РаИ и соавт., 1962). В животных тканях синтез этого нуклеотида катализируется аденилатциклазой, превращающей АТФ в циклический АМФ.

Во многих тканях, в том числе и мышце небеременной матки, цАМФ находится в низкой концентрации. При постоянстве структуры уровень его в тканях порядка 10^{-6} моль, то есть на 2—3 порядка ниже, чем других нуклеотидов (адениловых), таких как АТФ (10^{-3} моль), АДФ (10^{-4} моль) и 5-АМФ (10^{-4} моль). Обмен его происходит с большой скоростью. Наибольшее его содержание выявлено в миокарде, скелетной мышце и печени. Единственный способ удаления $3'$, $5'$ -АМФ из организма, помимо выведения с мочой, — его гидролиз высоко специфической фосфодиэстеразой, обнаруженной во всех тканях, содержащих аденилатциклазу.

Фосфодиэстераза может действовать как важный контрольный механизм, поддерживающий клеточную концентрацию циклического нуклеотида в зависимости от физиологического состояния клетки. Уровень цАМФ зависит от физиологического состояния активности ферментов фосфодиэстеразы и аденилатциклазы.

цАМФ является посредником действия ряда гормонов и других биологически активных веществ. Обмен и функция цАМФ в клетке осуществляется сложной системой, которая включает многие ферменты, в том числе и входящие в структуру мембран аденилатциклазы, цАМФ-фосфодиэстеразы, зависимые от цАМФ протеинкиназы, фосфатазы фосфопротеинов.

Аденилатциклаза осуществляет в клетке синтез цАМФ из АТФ в присутствии ионов Mg и Mn с образованием пирофосфата. Фермент воспринимает информацию, приносимую к клетке различными гормонами, нейромедиаторами и другими биологически активными веществами. При этом повышается его активность. Аденилатциклаза — мембранный фермент, большая часть активности которого сосредоточена в плазматической мембране клетки, меньшая — в других субклеточных структурах (митохондрии, микросомы, аппарат Гольджи), а также в саркоплазматическом ретикулуме. Она представляет собой сложный мультимолекулярный комплекс, который состоит из трех функционально различных участков: рецепторного (регуляторного), осуществляющего избирательное связывание определенного гормона на внешней поверхности плазматической мембраны; каталитического участка (усилителя), обеспечивающего образование цАМФ; коммуникаторного (трансдуктора), осуществляющего связь между первыми двумя участками.

Лучше изучены рецепторные участки, которые могут распознавать (дифференцировать) не только близкие по строению вещества (полипептидные гормоны, катехоламины и др.), но и малейшие модификации в структуре одного и того же гормона. Выделенные и очищенные из плазматических мембран отдельные рецепторные компоненты представляют собой либо простые белки, либо гликопротеиды, а также фосфолипиды. Каждое биологически активное вещество или гормон имеют свои специфические рецепторы, располагающиеся в мембране клетки миометрия.

Таким образом, рецепторные участки аденилатциклазы обеспечивают избирательную чувствительность к тем или иным веществам в мембранах различных клеток.

Каталитический элемент изучен крайне недостаточно, так как до настоящего времени его не удалось выделить в чистом виде. В мембране он расположен таким образом, что его центр связывания доступен для внутриклеточного субстрата. В активном центре всех аденилатциклаз обнаружены SH-группы, изменение расположения которых, возможно, оказывает регуляторное влияние на аденилатциклазную активность. Конечный продукт реакции — пирогосфат — является ингибитором аденилатциклазной реакции. Субстратом для аденилатциклазной реакции служит комплекс Mg — АТФ. АТФ не только играет субстратную роль, но может регулировать и функцию фермента. Связанная с белком форма АТФ ингибирует, а ионизированная — стимулирует действие глюкагона на аденилатциклазную систему. Если концентрация АТФ в инкубированной смеси ниже 10^{-4} моль, аденилатциклаза утрачивает чувствительность к действию гормонов. Однако ГТФ во много раз более эффективный регулятор, чем АТФ, и активирует действие пептидных гормонов, катехоламинов и простагландинов на аденилатциклазу различных клеток.

Регулировать функцию аденилатциклазы могут и другие нуклеотидтрифосфаты. Аденилатциклаза в зависимости от окружающей среды может проявлять слабую, среднюю и максимальную активность.

Ионы кальция являются регулятором аденилатциклазной активности в различных тканях, ингибируя ее в миллимолярных концентрациях. Эффективным стимулятором аденилатциклазы является NaF.

Весьма существенную стимулирующую роль в функции аденилатциклазы играют простагландины, или клеточные гормоны. Аденилатциклаза очень термолabile. Реакция образования

цАМФ из АТФ, катализируемая аденилатциклазой, необратима (Cheung-Wai-Gin и соавт., 1971).

В клетках гидролиз цАМФ до 5'-АМФ осуществляет цАМФ-фосфодиэстераза. В клетке этот фермент находится как в растворимом, так и в связанном виде с различными субклеточными структурами (митохондриями, микросомами и др.).

Фосфодиэстераза локализуется ближе к постсинаптической мембране (Florendo и соавт., 1971), что свидетельствует о роли цАМФ в постсинаптической регуляции нервной функции. Фосфодиэстераза, особенно обнаруженная в нервной ткани, состоит из теплоустойчивых субъединиц, которые можно выделить и очистить. Активность их значительно увеличивается в присутствии Ca^{2+} в концентрации $2 \cdot 10^{-6}$ моль (Kakiuchi, 1971). Фермент фосфорилаза в клетке выступает как комплекс белка, регулируемый концентрацией кальция в ней. С другой стороны, цАМФ изменяет проницаемость клеточной мембраны для кальция, который включается в образование циклического нуклеотида и тормозит разрушение его под действием нуклеотид-3', 5'-фосфодиэстеразы (Bradham и соавт., 1970). Специфическим активатором фермента является кальцийсвязывающий белок типа тропонина. Данный белок обладает специфической способностью связывать Ca^{2+} с последующим образованием комплекса с ферментом. Связывание Ca^{2+} сопровождается изменениями конфигурации активатора, что делает его устойчивым к воздействию трипсина и химотрипсина. Механизм активации цАМФ-фосфодиэстеразы зависит от содержания цАМФ.

Зависимые от цАМФ протеинкиназы в клетках опосредуют регуляцию цАМФ, а гликолиз, липолиз, биосинтез белка через фосфорилирование киназы, в частности фосфорилазы В, гликогенсинтетазы, пируваткиназы, которые чувствительны к гормонам липаз и рибосомных белков. Донором фосфорильных групп в протеинкиназной реакции является Mg-АТФ, однако они могут использовать для фосфорилирования и другие нуклеотидтрифосфаты. АТФ и другие нуклеотидтрифосфаты в сочетании с различными ионами могут служить не только донорами фосфорильных групп, но и оказывать регулирующее влияние на функцию протеинкиназы, в том числе и на чувствительность ее к цАМФ.

Зависимые от цАМФ протеинкиназы, выделенные из различных тканей, состоят из двух субъединиц — регуляторной и каталитической. При отсутствии цАМФ протеинкиназа неактивна, так как регуляторная субъединица ингибирует каталитическую. Присоединение цАМФ к регуляторной субъединице изменяет формуляцию последней и отделяет ее от каталитической субъеди-

ницы, которая в результате становится активной, а цАМФ прочно связывается с регуляторной субъединицей. Поэтому, несмотря на значительную цАМФ-фосфодиэстеразную активность, цАМФ содержится в тканях в относительно высоких концентрациях.

Зависимые от цАМФ протеинкиназы локализируются не только в растворимой части клеток, но и связаны с такими субклеточными компонентами, как аденилатциклаза и цАМФ-фосфодиэстераза. Активность зависимых от цАМФ протеинкиназ регулируется термостабильными белками — ингибиторами.

Фосфопротеинфосфатаза является последним звеном в механизме реализации физиологического действия цАМФ. Они освобождают ортофосфат из фосфорилированных белковых субстратов и тем самым устраняют эффекты протеинкиназы, не имеют строгой субстратной специфичности. Фермент ингибируется ЭДТА, а также пирофосфатом, ортофосфатом и цАМФ. Структурные особенности данных ферментов изучены недостаточно. Они, как и предыдущие ферменты, имеют множественные формы и распределены между мембранными компонентами и гиалоплазмой клеток. Фосфопротеинфосфатазы дифференцируют и контролируют функциональное состояние различных белков и структур клетки.

В гладких мышцах, в том числе и миометрия, обнаружены все указанные выше компоненты аденилатциклазной системы. Аденилатциклазы чувствительны ко всем гормонам, катехоламинам, простагландинам, серотонину, гистамину, однако аденилциклаза разных мышц по-разному реагирует на действие гормонов и биологически активных веществ.

Циклическая АМФ может определять функцию сократительного механизма в мышечных клетках, воздействуя на свойства актомиозина и распределение в клетках миометрия Ca^{2+} . В настоящее время признается причастность аденилциклазной системы к регуляции потоков Ca^{2+} через плазматическую мембрану. Полагают, что фосфорилирование субъединиц тропонина обуславливает изменение чувствительности к Ca^{2+} актомиозиновой системы миофибрилл, в том числе ее АТФ-азной активности, и является одним из факторов, регулирующих сокращение. Содержание Ca^{2+} в мышечных волокнах регулирует цАМФ, а обмен и функцию цАМФ в этих волокнах, в свою очередь, контролирует Ca^{2+} .

Нами установлено, что уровень цАМФ в мышце матки в динамике беременности нарастает и к концу беременности при отсутствии родовой деятельности повышается почти в 3 раза. Так, если в небеременном состоянии в миометрии содержится $0,18 \pm 0,02$ мкмоль/100 г сырой ткани, то во второй половине

беременности содержание цАМФ повышалось до $0,48 \pm 0,07$ мкмоль/100 г сырой ткани. В конце беременности содержание цАМФ было максимальным ($0,59 \pm 0,08$ мкмоль/100 г сырой ткани). Однако накануне родов и в родах содержание цАМФ соответственно снижалось до $0,42 \pm 0,05$ и $0,32 \pm 0,03$ мкмоль/100 г сырой ткани.

Относительный физиологический покой миометрия в динамике беременности обеспечивается высоким уровнем прогестерона в миометрии, что обуславливает смещение электрического потенциала мембран клеток выше критических уровней. Вследствие этого матка теряет спонтанную возбудимость и сокращение, в миометрии развивается прогестероновый блок, который проявляет свое действие до конца беременности (Csapo, 1956).

Есть основание полагать, что в определении физиологического покоя беременной матки существенное значение имеет цАМФ.

Показатели цАМФ в миометрии беременной матки, находящейся в состоянии физиологического покоя, близки к показателям, полученным нами в миометрии небеременной матки в эксперименте после 5-дневного введения прогестерона ($0,598$ мкмоль/100 г сырой мышцы). Мы полагаем, что прогестерон реализует свое действие на миометрий через стимуляцию функции аденилатциклазы, синтезирующей во время беременности значительное количество цАМФ, который оказывает ингибирующее (блокирующее) действие на электробиологические свойства мембраны клеток миометрия.

Ритмичное сокращение матки в родах проявляется на фоне снятия прогестеронового блока мышечных клеток, которое сопровождается потерей тканями прогестерона, увеличением коэффициента использования маткой эстрогенов, синтезирующих в миометрии АТФ и ингибирующих активность аденилатциклазы, что ведет к снижению синтеза цАМФ.

При слабости родовой деятельности по типу утомления матки наблюдается увеличение содержания в миометрии цАМФ в 3,5 раза по сравнению с нормальными родами и в 6,5 раза по сравнению с контролем. Таким образом, в миометрии нормально рожавшей матки содержание цАМФ составляет $0,32 \pm \pm 0,03$ мкмоль/100 г сырой ткани, при слабости родовой деятельности (модель утомления) — $1,16$ мкмоль/100 г сырой ткани (таблица).

Как уже отмечалось, сократительная активность матки в родах развивается при более низких показателях цАМФ в сравнении с беременностью. Следовательно, механическая активность миометрия определяется различным действием половых

Содержание цАМФ в миометрии при беременности, родах и слабости
родовой деятельности (в мкмоль/100 г сырой ткани; $M \pm m$)

Состояние матки	Количество опытов	цАМФ	P
Небеременная матка	10	$0,18 \pm 0,02$	—
Середина беременности	10	$0,48 \pm 0,07$	$< 0,001$
Конец беременности	10	$0,59 \pm 0,08$	$< 0,02$
Накануне родов	10	$0,42 \pm 0,05$	$< 0,02$
Родовая деятельность нормальная	15	$0,32 \pm 0,03$	$< 0,02$
Слабость родовой деятельности (утомление матки)	15	$1,16 \pm 0,11$	$< 0,001$
Матка небеременных крольчих, которым на протяжении 5 дней вводился прогестерон	15	$0,60 \pm 0,05$	$< 0,001$

гормонов (эстрогенов и прогестерона) и цАМФ. Эти данные свидетельствуют об определенной взаимосвязи этих веществ с функцией гладкой мускулатуры матки, с развитием беременности и течением родов.

Образование цАМФ под влиянием различных гормонов (прогестерон и эстрогены) в значительной мере зависит от концентрации Ca^{2+} .

Как свидетельствуют данные литературы, действие кальция тесно связано с цАМФ.

Ряд гормонов воздействует на клетку через специфическую рецепторную цепь, находящуюся снаружи мембраны клетки, а превращение АТФ в цАМФ под влиянием аденилатциклазы происходит на внутренней стороне мембраны (Scala, Halm, 1970).

Следовательно, можно полагать, что действие гормонов на образование цАМФ осуществляется только через посредника, который не проникает внутрь клетки. В качестве его могут выступать ряд веществ, среди которых важное место занимают ионы кальция. На обмен последних в клетке значительное влияние оказывает серотонин (М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974). Наряду с наличием метаболической связи между содержанием Ca^{2+} и цАМФ имеется существенное различие в действии их на сокращение гладкой мускулатуры: повышение содержания ионизированного Ca^{2+} приводит к сокращению, а повышение содержания цАМФ к расслаблению миометрия (Mitzneg, 1970).

В последнее время установлено, что цАМФ в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ повышает кальцийсвязывающую способность микросомальной фракции гладкой мускулатуры. Причем возрастание связывания Ca^{2+} аналогично расслаблению мышц, увеличению

количества цАМФ и уменьшению АТФ (Anderson, Nilson, 1972). Эти данные позволяют считать, что расслабление мышц под влиянием цАМФ обусловлено уменьшением концентрации свободного кальция в миоплазме, что хорошо согласуется с наблюдаемым действием цАМФ на функциональное состояние гладких мышц.

Очевидно, Ca^{2+} и цАМФ являются интегральными компонентами реакции многих клеточных мембран на специфические раздражители. Так, Rasmussen (1971) определяет кальций как главный интегратор в клетке, а циклический АМФ как важный регулятор проницаемости клеточной мембраны для кальция.

Действие гормонов на образование цАМФ может вызывать перестройку конформации мембран и регулировать транспорт ионов. Конкретную точку приложения женских половых гормонов и серотонина в этом процессе определить пока трудно. Следует только отметить, что серотонин повышает содержание кальция в гладкомышечных клетках (с перераспределением его в субклеточных фракциях) и высвобождает его из микросомальной фракции (М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1970, 1974). Серотонин также увеличивает проницаемость плазматических мембран в среде, содержащей кальций, возбудимость и сократимость гладкомышечных клеток матки (Woolley, 1960).

Учитывая то, что высокая концентрация цАМФ снижает тонус, подвижность и сократительный ответ мышцы матки (Friger, 1970), можно допустить, что серотонин вызывает сокращение гладкой мускулатуры матки, увеличивая концентрацию ионизированного Ca^{2+} и содержание цАМФ до оптимальных величин, определяющих сократительную функцию клеток миометрия.

Если предположить, что повышение содержания цАМФ под влиянием прогестерона связано с активацией аденилатциклазы, то дополнительный эффект серотонина на фоне половых гормонов, очевидно, обусловлен активированием фосфодиэстеразы кальцием. Возможно, что действие прогестерона на активацию аденилатциклазы эффективней проявляется на фоне повышенного содержания кальция. Не исключено, что при действии эстродиола и прогестерона на цАМФ высвобождаются серотонин и другие амины (Szego и соавт., 1967), которые в комплексе оказывают влияние на обмен Ca^{2+} и цАМФ.

Образовавшийся при этом цАМФ активирует процесс связывания кальция субклеточными структурами, обеспечивает расслабление актомиозинового комплекса и тормозит сокращение миометрия.

В утомленной матке наряду с вышеуказанными изменениями уровня цАМФ и серотонина нарушаются биохимические процессы в цикле трикарбоновых кислот — одном из основных «поставщиков» энергии для проявления механического эффекта миометрия. Кроме того, снижаются показатели окислительных процессов и происходит разобщение их с процессами фосфорилирования. Увеличивается удельный вес анаэробного гликолиза с большим выходом молочной и пировиноградной кислот, нарастанием метаболического ацидоза, который еще в большей степени нарушает энергетический обмен в матке и в организме в целом.

При этом также снижается в миометрии уровень Ca^{2+} , Na^+ , K^+ и повышается содержание пирувата и лактата. В наших опытах экспериментально вызванное утомление в родах клинически соответствовало вторичной родовой слабости.

Установленное нами значительное повышение содержания цАМФ в утомленной матке можно рассматривать как защитный эффект, который обусловлен повышением связывания кальция, в результате чего нормальный цикл сокращения не происходит.

Поскольку утомление матки, как нами показано выше, сопровождается угнетением цикла трикарбоновых кислот и повышением содержания пирувата и лактата, можно думать, что это является результатом повышенного синтеза цАМФ с последующим блокированием сокращения гладкой мускулатуры. При слабости родовой деятельности с целью устранения усиленного синтеза цАМФ из АТФ в миометрии, а также для устранения ацидогических сдвигов в нем мы рекомендуем прекращать на 6—8 ч родовой акт для того, чтобы восстановить процессы в миометрии, а главное, ликвидировать в миометрии гипоксию и ацидоз. Этому способствует введение эстрогенных гормонов, галаскорбина, глутаминовой кислоты, арахидена, интралипида, глутатиона, карбостимулина, электролитов (Ca^{2+} , K^+ , Na^+), тиамина, кобальта, глюкозы, оксигенация в обычных и гипербарических условиях. Без устранения вышеуказанных биохимических нарушений в матке нельзя вызвать стимуляцию родовой деятельности ни одним из окситоических препаратов. При этом значительная часть недоокисленных продуктов углеводного обмена (пируват, лактат, уксусная и другие кислоты), а также токсические метаболиты (продукты) белкового и жирового обмена проникают через плацентарный барьер к плоду, вызывая его метаболический шок, который нередко приводит к интранатальной (чаще), антенатальной (реже) или постнатальной (еще реже) гибели плода. Все это повышает процент перинатальной патологии и перинатальной смертности.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК МИОМЕТРИЯ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ЭЛЕКТРОЛИТОВ И ГОРМОНОВ

В возникновении родовой деятельности важное значение придается как биохимическим, нейрогуморальным, так и биофизическим процессам, происходящим в гладкомышечных клетках миометрия. Несмотря на достигнутые успехи в изучении биохимической и нейрогуморальной регуляции сократительной деятельности матки, физиологические и биофизические свойства клеток миометрия как в норме, так и при патологических состояниях изучены еще недостаточно.

Клеточная мембрана миометрия имеет свойства химической и электрической возбудимости, так как гладкомышечные клетки матки подвергаются нейрогуморальному влиянию, при котором возбуждение передается не химическим путем, а от клетки к клетке при помощи электрического тока (потенциалов действия). В последнее время появились сведения о том, что роль пускового механизма возникновения и передачи возбуждения могут выполнять не только медиаторы и гормоны, но и сами гладкомышечные клетки, обладающие высокой степенью возбудимости, которые могут выполнять функцию водителя ритма.

Согласно современным представлениям, формирование электрического потенциала мембраны клеток происходит за счет ионной асимметрии, которая связана с избирательностью накопления тех или других ионов, участвующих непосредственно в метаболизме клеток. Процесс избирательности специфичен (Е. К. Жуков, 1969; Б. И. Ходоров, 1969; Е. А. Либерман, 1970, и др.).

Родовой акт является сложным физиологическим процессом, в наступлении которого наряду с гормональными, энергетическими и медиаторными веществами важное значение принадлежит ионам, и прежде всего Na^+ , K^+ , Ca^{2+} .

Гладкая мускулатура миометрия обладает очень широким и варьирующим диапазоном биоэлектрических свойств.

Установлено, что гладкомышечная клетка матки на своей поверхности несет двойной слой электрических зарядов — снаружи положительных, внутри — отрицательных.

Потенциал покоя клеток миомерия. Изучение мембранного потенциала клеток миомерия начато сравнительно недавно. В настоящее время существует две теории происхождения потенциала покоя (ПП): мембранная и так называемая фазовая.

Наиболее распространенной является мембранная теория, согласно которой потенциал покоя представляет собой разность величины заряда внутренней и наружной поверхности мембраны.

Согласно мембранной теории, мышечная клетка матки имеет мембрану, избирательно проницаемую для ионов. Биологические мембраны представляют собой двумерную липидную систему, в которой происходит постоянное движение мембранных компонентов — липидов, белков и углеводов.

Работы Ходжкина и Кейнса (1955) показали, что передвижение натрия из клетки наружу направлено как против концентрационного градиента, так и против градиента электрического потенциала. Этот процесс осуществляется активно за счет использования метаболических реакций внутри клетки, служащих источником энергии. Мембрана покоящейся клетки гораздо более проницаема для калия, чем для натрия (в соотношении 75 : 1), и потенциал покоя можно значительно уменьшить, повысив наружную концентрацию калия.

Переход натрия из цитоплазмы наружу против электрохимического градиента можно обратимо «выключить» с помощью ингибиторов обмена веществ (динитрофенол, азид, цианид) и снова «включить» введением в клетку специфических источников энергии — АТФ и аргининфосфата. Одновременно угнетается процесс вхождения ионов K^+ внутрь клетки. Как накопление калия в клетке, так и выведение натрия в значительной степени осуществляет единый сопряженный транспортный механизм.

Исследования ПП мышечных клеток матки немногочисленны.

По данным Woodbery и соавторов (1954, 1956), средняя величина ПП клеток матки беременной женщины составляет 28 мВ с колебаниями от 21 до 31 мВ. В клетках матки крольчихи ПП оказался выше — в среднем 44,7 мВ, кошки — 28 мВ, морских свинок — 38 мВ.

Исследования Jung (1958), Goto и соавторов (1959) показали, что во время беременности в различных отделах матки ПП различный. При беременности увеличивается ПП в клетках, прилежащих к плацентарной площадке. К моменту родов клетки миомерия всех отделов матки, за исключением области плацентарной площадки, имеют одинаково низкий ПП.

В настоящее время можно считать доказанным, что потенциал покоя возбудимых клеток создается поляризацией клеточ-

ной протоплазматической мембраны ионами K^+ , Na^+ , Cl^- . Важное значение в создании ПП имеют ионы K^+ . О роли ионов K^+ в поляризации клеточной мембраны свидетельствует тот факт, что ПП по своей величине очень близок к калиевому потенциалу, а изменения величины ПП находятся в линейной зависимости от концентрации K^+ в наружном растворе. Большая часть внутриклеточного калия находится в ионизированном состоянии (Hodgkin, 1964).

Исследования Bülbring и соавторов (1963) показали, что увеличение наружной концентрации ионов Na^+ вызывает деполяризацию гладкомышечных клеток. Такой же эффект авторы получили при увеличении внеклеточной концентрации ионов Na^+ в бескальциевом растворе Кребса.

Изучая влияние концентрации ионов Ca^{2+} на величину ПП, Bülbring (1963) в своих опытах установила, что уменьшение концентрации кальция или полное его удаление из наружного раствора всегда сопровождалось деполяризацией мембраны. В бескальциевом растворе деполяризация составляла 15 мВ. Наряду с этим опыты Kuriyama (1963) показали, что в бескальциевом растворе увеличивается деполяризация клеток, вызываемая избытком наружного Na^+ .

Увеличение концентрации Ca^{2+} в растворе Кребса в опытах Kuriyama всегда вызывало гиперполяризацию, которая при семикратном увеличении достигала 14 мВ. Автором установлено, что избыток кальция в растворе не влияет на калиевую деполяризацию.

Потенциал действия клеток миометрия. Гладкомышечные клетки миометрия выявляют способность не только создавать определенный мембранный потенциал, но и генерировать потенциалы действия (ПД). Последние могут возникать в ответ на разного рода раздражения (электрические, химические, механические и т. д.) и спонтанно. Многие исследователи свойство клеток миометрия выявлять спонтанную электрическую активность связывают со способностью к спонтанной сократительной деятельности мышцы матки (Bozler, 1955; Csapo и соавт., 1965).

С позиции современной мембранной теории расшифровывается ионный механизм образования потенциала действия в гладкой мышце.

У всех возбудимых клеток, находящихся в хорошем функциональном состоянии, потенциал действия на 40—50 мВ превышает потенциал покоя (Б. И. Ходоров, 1969; Hodgkin, 1950).

Явление превышения потенциала действия над потенциалом покоя послужило основой для создания натриевой теории потенциала действия (Hodgkin, Huxley, 1952). Согласно этой тео-

рии, возбуждение сопровождается увеличением проницаемости клеточной мембраны для ионов Na^+ в сотни раз, в результате чего происходит перезарядка клеточной мембраны, ее потенциал становится положительным и близким по величине потенциалу равновесия ионов Na^+ . Если ПП можно считать калиевым мембранным потенциалом, то ПД авторы считают натриевым мембранным потенциалом.

Обнаружена определенная зависимость между величиной ПП и проницаемостью клеточной мембраны для Na^+ . Проницаемость для Na^+ возрастает пропорционально падению ПП до определенного уровня (для мышечных волокон таким порогом является примерно 55 мВ). При достижении порогового уровня ПП проницаемость мембраны для ионов Na^+ начинает расти лавинообразно, этим и объясняется «взрывоподобный» характер ПД, развивающегося по закону «все или ничего» (Е. К. Жуков, 1969).

При достижении потенциалом действия величины, близкой к потенциалу натрия, начинается процесс реполяризации мембраны до восстановления исходного ПП.

Доступ Na^+ в клетку уменьшается, а затем полностью прекращается, но для реполяризации необходима ионная перестройка в клетке — удаление из нее избытка вошедших ионов Na^+ .

Таким образом, в основе восходящего колена ПД лежит диффузия ионов по концентрированному градиенту за счет тепловой кинетической энергии. Природа нисходящего колена ПД объясняется процессами активного ионного транспорта, происходящего за счет энергии внутриклеточных метаболических процессов.

Описанная выше натриевая теория подтверждена экспериментальными исследованиями.

М. Ф. Шуба (1966) установил, что характерной особенностью как спонтанных, так и вызванных потенциалов действия гладких мышц является относительно небольшая их амплитуда. Заметное увеличение амплитуды ПД при искусственной гиперполяризации клеток анодом поляризующего тока и падение ПД при деполяризации мембраны подтверждают ионную теорию возбуждения.

Имеются также указания (Р. С. Орлов, 1967) на то, что в некоторых гладкомышечных волокнах генерация потенциалов действия осуществляется за счет ионов Ca^{2+} , а не натрия.

Marschall (1963) отмечает, что гладкомышечные клетки матки малочувствительны к изменениям содержания внеклеточного натрия. При этом в матке, обработанной предварительно

эстрогенными гормонами, даже при резком снижении внеклеточного натрия наблюдается увеличение частоты, длительности и амплитуды спонтанных сокращений. Потенциалы действия при этом не соответствуют характеру сокращений: они становятся нерегулярными, амплитуда и частота их уменьшаются. При помещении мышцы в нормальный солевой раствор полностью восстанавливается уровень ПД.

При снижении концентрации ионов Na^+ до 10%, когда подавляется генерация ПД, последние восстанавливаются в результате действия на мышцу матки окситоцином.

Если из безнатриевого раствора удалить и Ca^{2+} , то спонтанная электрическая активность гладкой мышцы прекращается немедленно и восстанавливается только при восстановлении определенной концентрации Ca^{2+} (Bülbring и соавт., 1962). Прогестерон повышает порог возбудимости.

В настоящее время считается доказанным, что для гладкой мышцы постоянным и характерным компонентом электрограммы являются медленные и быстрые потенциалы, или потенциалы действия типа плато и пиковые потенциалы действия. Пиковые потенциалы действия соответствуют фазе перезарядки мембраны и в обычных условиях с ними связывается сокращение мышцы.

Внутриклеточное измерение потенциалов при помощи микроэлектродов показало частое превышение ПД над ПП: в гладкомышечных клетках матки, обработанной эстрогенами, — на 7,7 мВ (Marschall, 1959), в беременной матке — на 24 мВ (Jung, 1968).

Продолжительность генерации ПД гладкой мышцы значительно длительнее, чем в поперечной полосатой мышце. Так, для клеток миометрия кролика после обработки эстрогенами ПД равен 9 мс, а для беременной матки — 35—36 мс (Burnstock и соавт., 1961).

Мембранный потенциал клеток никогда не находится на одном постоянном уровне, а претерпевает ритмические колебания (флюктуации). Поэтому само понятие потенциала покоя для мышцы матки, отличающейся особой возбудимостью, будет относительным.

По мнению Р. С. Орлова (1967), волнообразные колебания мембранного потенциала представляют собой медленные подпороговые волны, которые при достижении критического уровня вызывают появление ПД. Причем эти потенциалы действия не изменяют характера волновых колебаний.

Колебания же мембранного потенциала (МП) релаксационного типа появляются под влиянием каких-либо гуморальных,

химических, механических факторов. Например, в мышце матки такого рода колебания могут возникать под влиянием половых гормонов. При этом медленные колебания МП в мышце матки служат показателем тонического состояния мышцы, амплитуда колебаний МП отражает уровень активного состояния возбудимой системы (Р. С. Орлов, 1967). Предполагается наличие в матке особых групп клеток — водителей ритма, или «пейсмейкеры».

Электрическая активность в родах возникает в области дна матки, затем распространяется на все ее отделы.

Некоторые авторы (Caldeyra-Barcia, 1958; Csapo, 1960) отметили в матке наличие двух «пейсмейкеров», располагающихся в области отхождения маточных труб. Однако Р. С. Орлов (1967), Jung (1958), Petresku (1965) отрицают наличие в матке «пейсмейкеров», считая, что при определенных условиях в зависимости от нейрогуморальных воздействий любая группа гладкомышечных клеток может стать источником ритмической электрической активности всей группы мышц.

Jung (1958) предложил схему энергетического и ионного механизма возникновения потенциалов действия. Его исследованиями показано регулирующее влияние на эти процессы половых гормонов. Увеличение содержания эстрогенов приводит к нарастанию величины МП и появлению спонтанной активности. Показана также прямая зависимость между потенциалом действия и сократительной активностью матки.

В клетках потенциалы действия возникают не только спонтанно, но и могут быть вызваны возбуждением мышцы электрическим током или другими раздражителями. Вызванные потенциалы действия обладают теми же свойствами, что и спонтанные.

Многочисленными исследованиями показано, что ионы Na^+ и Ca^{2+} участвуют в генерации потенциалов действия, поддержании уровня возбудимости и величины мембранного потенциала, а также в сократительных механизмах клеток.

Наряду с ионами Na^+ и Ca^{2+} определенная роль в пусковом механизме сокращения мышцы матки принадлежит окситоцину, серотонину, простагландинам, ацетилхолину, катехоламинам, кининам и другим биологически активным веществам.

В связи с этим мы поставили перед собой задачу изучить электрофизиологические свойства гладкомышечных клеток матки и влияние на них ионов натрия и кальция. Параллельно мы попытались выяснить роль и влияние окситоцина, простагландина $\text{F}_{2\alpha}$, серотонина и других биологически активных веществ.

на спонтанную электрическую активность, возбудимость и проницаемость протоплазматических мембран клеток, а также характер взаимоотношения этих ионов и серотонина при возникновении электрической и сократительной активности миомерия.

Для исследования электрической активности миомерия мы применяли методику двойного сахарозного мостика (Д. П. Артеменко, М. Ф. Шуба, 1964; Stampfli, 1963), которая позволяет помимо отведения мембранного потенциала мышечных клеток изучать их возбуждение, а также ионную проводимость протоплазматических мембран. О проницаемости (сопротивлении) мембран для ионов мы судили по величине электротонических потенциалов, которые возникали при раздражении исследуемой полоски миомерия слабым поляризующим током.

Для изучения связи электрических явлений с сокращением миомерия мы использовали внутриклеточный метод отведения электрических потенциалов (П. Г. Костюк, 1960) посредством стеклянных микроэлектродов с одновременной регистрацией сокращения с помощью механотрона типа 6М X 1С.

Опыты проведены на 117 беременных и 10 небеременных крысах, а также на мышце матки, изъятая во время операции кесарева сечения у 30 женщин.

Гладкомышечные клетки миомерия беременной матки, помещенные в раствор Кребса, обладали спонтанной электрической активностью на фоне медленно развивающейся волны деполяризации в виде периодически возникающих групповых пиковых потенциалов. Продолжительность таких групповых разрядов — от 20 до 30 с, периодичность возникновения — от 30 до 50 с. Продолжительность пиковых потенциалов составляла 100—500 мс, а время между пиками — 0,6—1 с. Амплитуда пиковых потенциалов колебалась от 5 до 35 мВ и в наших опытах никогда не превышала величины мембранного потенциала.

При изучении спонтанной электрической активности (СЭА) методами двойного сахарозного мостика и внутриклеточного отведения электрических потенциалов нами выделено три вида потенциалов действия клеток миомерия: пиковые потенциалы, пиковые потенциалы с препотенциалами и медленные волны деполяризации с пиковыми потенциалами небольшой амплитуды (0,5—5 мВ) на вершине. Возможно, что возникновение препотенциалов на восходящей части пиковых потенциалов, а также появление нескольких пиковых разрядов на волне деполяризации связано с асинхронной генерацией потенциалов действия другими клетками миомерия. Нельзя также исключить и особенности функционального состояния активных сопряженных ионотранспортных механизмов, которые обеспечивают генера-

цию потенциалов действия. Все это в какой-то мере может отражать функциональную неоднородность клеток миометрия.

Гладкомышечные клетки вне беременности, как правило, не обладали спонтанной электрической активностью, за исключением редких случаев. Она проявлялась в виде медленных непродолжительных волн деполяризации с 1—3 пиковыми потенциалами на вершине. Амплитуда таких пиковых разрядов достигала 0,2—5 мВ. Определенной периодичности возникновения спонтанной электрической активности клеток миометрия вне беременности не наблюдалось.

Как показали наши исследования, под влиянием постоянного электрического тока протоплазматические мембраны клеток миометрия поляризуются. Под анодом возникает положительный потенциал — анэлектротон (АЭТ), а под катодом — отрицательный — катэлектротон (КЭТ). Поляризация клеток нарастает по кривой, близкой к экспоненте.

Форма электротонических потенциалов (ЭТП) клеток миометрия очень близка к форме ЭТП клеток других висцеральных органов (М. Ф. Шуба, 1965, 1967; Р. С. Орлов, 1967, 1971; В. К. Рыбальченко, М. Ю. Клевец, 1970, и др.). Исходя из этого можно предположить, что электрическая модель гладкомышечных клеток матки должна состоять из параллельно включенных между собой емкости и сопротивлений.

Действие деполяризующего тока, как правило, вызывало возбуждение мышечных клеток. Если клетки миометрия обладали спонтанной электрической активностью, то деполяризующий ток вызывал увеличение амплитуды и частоты пиковых потенциалов. Надпороговый ток приводил к увеличению частоты, уменьшению амплитуды пиковых потенциалов и в дальнейшем — к угнетению возбудимости.

Гиперполяризующий ток приводит к уменьшению амплитуды и частоты спонтанно возникающих пиковых потенциалов. Увеличение силы гиперполяризующего тока приводит к угнетению спонтанной электрической активности клеток миометрия. Как показали исследования, сопротивление мембран гладкомышечных клеток уменьшается во время развития спонтанных пиковых потенциалов, то есть увеличивается их проницаемость для ионов.

Исследования Д. С. Воронцова и М. Ф. Шубы (1966) показали, что наиболее физиологичным методом изучения свойств клеточных мембран является действие на них поляризующим током.

В доступной литературе мы не встретили исследований, направленных на изучение явления физического электротона как

показателя проницаемости клеточных мембран миомерия. По изменению амплитуды электротонических потенциалов мы судили о степени проницаемости протоплазматических мембран клеток миомерия. С целью определения степени изменения проницаемости и возбудимости клеточных мембран и изучения роли ионов и биологически активных веществ в этих процессах мы изменяли ионный состав среды.

Проведенные нами исследования показали, что гладкомышечные клетки миомерия при беременности и вне ее обладают различными свойствами.

Так, вне беременности действие значительной силы деполяризующего тока (1 мкА) приводит к появлению локального потенциала и, как правило, возбуждения не возникает. Это в какой-то мере свидетельствует о том, что возбудимость клеток миомерия вне беременности низкая.

В отличие от этого гладкомышечные клетки миомерия беременной матки уже при слабом деполяризующем токе (0,05 мкА) отвечают возбуждением в виде пиковых потенциалов.

Все это свидетельствует о том, что гладкомышечные клетки миомерия при беременности находятся более близко к пороговой деполяризации и уровень их возбудимости значительно выше, чем вне беременности. Действие надпороговой силы деполяризующего тока приводит к появлению следовых положительных потенциалов. Действие гиперполяризующего тока во время развития следового положительного потенциала показывает, что возбудимость клеток миомерия понижается и сопротивление протоплазматических мембран этих клеток для входящего тока падает, а для выходящего — увеличивается.

Вольт-амперные характеристики клеток миомерия показывают, что при допороговых токах сопротивление клеточных мембран остается постоянным как для входящего, так и для выходящего тока, что соответствует закону Ома.

Результаты исследований показали, что участок линейной зависимости между силой тока и величиной анаэлектротона находится в пределах 0,2—0,4 мкА. Линейная зависимость между силой поляризующего тока и величиной катэлектротона нарушается при очень слабом токе (0,1—0,2 мкА).

Сравнивая вольт-амперные характеристики гладкомышечных клеток миомерия при беременности и вне ее, следует отметить, что в первом случае проницаемость для ионов протоплазматических мембран значительно большая. Мы произвели приближенные расчеты величин входного сопротивления одной клетки миомерия и удельного сопротивления ее мембраны. Сопротив-

ление одной гладкомышечной клетки при беременности колеблется от 275 до 396 МОм, а удельное сопротивление ее мембраны — от 2591 до 3113 Ом · см². Входное сопротивление одной клетки матки человека в среднем составляет 692 МОм, а удельное сопротивление ее клеточной мембраны — 6520 Ом · см². Вне беременности входное сопротивление клеток миометрия крыс составляет 978 МОм, а удельное сопротивление клеточных мембран — 1535 Ом · см².

Данные расчеты подтверждают результаты проведенных исследований и показывают, что клетки миометрия при беременности обладают более выраженной проницаемостью для ионов. Высокое удельное сопротивление клеточных мембран в какой-то мере характеризует более высокий уровень возбудимости клеток миометрия, что определяет их функциональное состояние. Следовательно, при беременности наряду с количественными изменениями происходят и качественные, определяющие тот уровень энергетических, электрических и обменных процессов, который обеспечивает течение родов на оптимальном уровне.

Все эти электрофизиологические свойства гладкомышечных клеток миометрия мы учитывали во время дальнейших исследований.

Роль ионов Na⁺ в электрофизиологических процессах клеток миометрия. Наши исследования показали важное значение ионов натрия в электрических процессах клеточных мембран, участие этих ионов в генерации потенциалов действия и в поддержании уровня МП. Для исследований мы применяли раствор, в котором NaCl был заменен сахарозой, так как последняя существенно не влияет на свойства протоплазматической мембраны гладкомышечных клеток, в частности на ее сопротивление (М. Ф. Шуба, 1967).

Результаты исследований показали, что замена раствора Кребса безнатриевым раствором сопровождается более частым возникновением (в растворе Кребса — $0,95 \pm 0,04$ с, на 2 мин действия безнатриевого раствора — $0,50 \pm 0,035$ с) и увеличением амплитуды спонтанных пиковых потенциалов клеток миометрия (в растворе Кребса — $18,71 \pm 1,55$ мВ, на 2 мин действия безнатриевого раствора — $19,35 \pm 1,36$ мВ; $P < 0,1\%$). Даже в тех случаях, когда в растворе Кребса СЭА не наблюдалось, в безнатриевом растворе она появлялась.

Увеличение амплитуды и частоты спонтанных пиковых потенциалов в безнатриевом растворе наблюдается и в других клетках гладкомышечных органов (М. Ф. Шуба, 1962, 1965, 1967; Г. М. Чайченко, 1967; В. М. Тараненко, М. Ф. Шуба, 1970, и др.). Такое изменение СЭА, по всей вероятности, связано с

удалением ионов Na^+ из окружающей среды. Это подтверждается тем, что после замены безнатриевого раствора раствором Кребса восстанавливается амплитуда и частота СЭА.

О степени участия ионов Na^+ в общей ионной проводимости мы судили по изменению величины ЭТП в безнатриевом растворе. Под влиянием безнатриевого раствора сопротивление мембраны гладкомышечных клеток, судя по уровню ЭТП, увеличивалось в 3—4 раза. Увеличение сопротивления мембран гладкомышечных клеток миометрия в этих условиях, несомненно, связано с удалением из омывающей среды прежде всего ионов Na^+ .

Дальнейшие исследования показали, что в безнатриевой среде клетки миометрия в течение длительного времени (20—40 мин) способны отвечать значительным возбуждением в виде пиковых потенциалов при раздражении деполяризующим током. Естественно, возникает вопрос, какие ионы принимают участие в генерации пиковых потенциалов. Думать о том, что ионы Na^+ полностью не вымываются сахарозой из внеклеточного пространства, нет оснований, так как сопротивление клеточных мембран устанавливается на постоянном уровне уже на 10—20-й минуте пребывания полоски миометрия в безнатриевом растворе.

Если предположить, что в безнатриевой среде катионы сахарозы проникают внутрь клетки и участвуют в генерации потенциалов действия, то в таком случае проницаемость мембраны для ионов Na^+ не является специфичной. По всей вероятности, в безнатриевой среде возбуждение клеток возникает преимущественно за счет входа в клетки миометрия ионов Ca^{2+} . В растворе с увеличенной концентрацией ионов Na^+ вначале наблюдается увеличение амплитуды спонтанных пиковых потенциалов, а через некоторое время (10—20 мин) СЭА исчезает. Трудно объяснить причину исчезновения СЭА в данном растворе, если считать, что генерируют пиковые потенциалы клеток миометрия только ионы Na^+ .

Увеличение концентрации ионов натрия в окружающей клетке миометрия среде сопровождается небольшим уменьшением ЭТП (на 20-й минуте АЭТ — $0,67 \pm 0,060$ отн. ед. и КЭТ — $0,76 \pm 0,089$ отн. ед.) и понижением возбудимости. По-видимому, уменьшение ЭТП связано с увеличением проницаемости клеточных мембран для ионов Na^+ .

Следует предположить, что в генерации пиковых потенциалов в клетках миометрия важная роль принадлежит ионам Ca^{2+} , тем более что электрофизиологические свойства возбудимых образований определяются уровнем ионной проводимости прото-

плазматических мембран для всех ионов окружающей и внутренней среды клеток.

Проведенные исследования показывают, что замена в окружающей среде ионов Na^+ сахарозой сопровождается значительным увеличением сопротивления мембран клеток миометрия и сдвигом величины МП в сторону гиперполяризации. Если бы протоплазматическая мембрана клеток миометрия была непроницаема для ионов Na^+ , то удаление его из раствора не сказывалось бы на величине МП. Учитывая, что эффективный радиус катиона сахарозы значительно больше соответствующего радиуса ионов Na^+ , можно думать, что гиперполяризация мембраны в безнатриевом растворе связана именно с удалением ионов Na^+ .

Расчеты показали, что натриевая и хлорная проводимость мембраны клеток миометрия составляет 75% общей ионной проводимости, а калиевая проводимость — 25% таковой. Это свидетельствует о важной роли ионов Na^+ в процессах жизнедеятельности клеток миометрия.

Роль ионов Ca^{2+} в электрофизиологических процессах клеток миометрия. Результаты проведенных исследований показали, что ионы Ca^{2+} , несмотря на их малую концентрацию как во внеклеточной, так и во внутриклеточной среде, принимают активное участие в электрических процессах, происходящих на протоплазматических мембранах гладкомышечных клеток матки. Действие бескальциевого раствора приводит к сдвигу МП в сторону деполяризации ($5,6 \pm 0,17$ мВ), исчезновению СЭА, угнетению возбудимости и уменьшению сопротивления (на 5-й минуте АЭТ — $0,28 \pm 0,03$ отн. ед. и КЭТ — $0,32 \pm 0,03$ отн. ед.) протоплазматических мембран клеток миометрия.

Аналогичные изменения электрических свойств гладкомышечных клеток под влиянием бескальциевого раствора наблюдали и другие авторы.

Сдвиг МП в сторону деполяризации и уменьшение сопротивления клеточных мембран в бескальциевом растворе свидетельствуют о том, что увеличивается проницаемость для ионов и прежде всего для Na^+ . Прекращение генерации потенциалов действия, полное исчезновение СЭА и угнетение возбудимости в бескальциевом растворе указывает на то, что ионы Ca^{2+} играют существенную роль в этих процессах. Несомненно, что бескальциевый раствор приводит к инактивации натрий-калийпереносящего механизма и вызывает функциональные изменения структуры самой мембраны. Замена бескальциевого раствора раствором Кребса приводит к восстановлению СЭА, величины МП, степени проницаемости и возбудимости гладкомышечных

клеток миометрия. Удаление ионов Ca^{2+} из безнатриевого раствора приводит к исчезновению СЭА, угнетению возбудимости и уменьшению сопротивления клеток миометрия.

Дальнейшие исследования показали, что под влиянием увеличенной концентрации ионов Ca^{2+} в окружающем клетки миометрия растворе наблюдалось увеличение сопротивления клеточных мембран (на 9-й минуте АЭТ — $23 \pm 0,134$ отн. ед. и КЭТ — $1,18 \pm 0,067$ отн. ед.) на фоне развивающейся гиперполяризации (на 6-й минуте $1,82 \pm 0,07$ мВ, $P < 0,1\%$).

Возможно, увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в окружающей клетку среде приводит к уменьшению проницаемости клеточных мембран для ионов Na^+ и увеличению ее — для ионов K^+ . Начальное увеличение амплитуды пиковых потенциалов под влиянием раствора с увеличенным содержанием ионов Ca^{2+} связано с активацией натрий-кальцийпереносящего механизма, благодаря чему увеличивается скорость входа и выхода ионов через клеточную мембрану. В дальнейшем, по-видимому, ионы Ca^{2+} препятствуют входу ионов Na^+ через мембрану внутрь клетки, что и вызывает исчезновение СЭА.

Таким образом, ионы Ca^{2+} участвуют в регуляции избирательной проницаемости мембраны клеток миометрия для других ионов и прежде всего для ионов Na^+ .

Деполаризация клеточных мембран, возникающая в бескальциевом растворе, не может быть основной причиной угнетения возбудимости и генерации пиковых потенциалов, так как действие большой силы деполаризирующего тока может вызвать более значительную деполаризацию, но вместе с тем при этом наблюдается усиление возбудимости и возникновение пиковых потенциалов.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли ионов Ca^{2+} в поддержании возбудимости, СЭА гладкомышечных клеток миометрия и проницаемости их мембран, а также о том, что для протекания процессов в клетке, обеспечивающих оптимальный уровень ее жизнедеятельности, необходима определенная концентрация ионов Ca^{2+} и Na^+ и определенное соотношение их ($\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$).

В связи с тем что для борьбы с нарушениями сократительной деятельности матки среди различных фармакологических средств применяются и электролиты, по-видимому, необходимо обеспечить соответствующий контроль за их введением в организм. Бесконтрольное применение препаратов кальция (хлористого или глюконата) может привести к различным осложнениям, то есть к чрезмерной гиперполяризации клеточных мембран, уменьшению проницаемости их для ионов, инактивации

натрий-кальциевого сопряженного транспортного механизма, угнетению возбудимости и к еще большему усугублению инертности матки.

В тех случаях, когда в организме женщины содержится недостаточное количество ионов Ca^{2+} , применение его препаратов будет вполне оправданным.

Влияние серотонина, катехоламинов и ацетилхолина на электрофизиологические свойства клеток миометрия. Серотонин представляет собой индоламин, образующийся в организме из триптофана.

Проведенные нами исследования показали, что серотонин в растворе Кребса в концентрации 10^{-5} моль повышает возбудимость клеток миометрия, увеличивает амплитуду (в растворе Кребса — $19,25 \pm 1,74$ мВ, а на 3—4-й минуте действия серотонина — $21,56 \pm 1,21$ мВ) и частоту (в растворе Кребса — $0,96 \pm 0,027$ с, а на 3—4-й минуте под влиянием серотонина — $0,71 \pm 0,035$ с) спонтанных пиковых потенциалов, вызывает сдвиг МП в сторону деполяризации (на 2-й минуте — $3,1 \pm 0,32$ мВ) и увеличивает проницаемость для ионов, судя по уменьшению величины ЭТП (на 5-й минуте АЭТ — $0,61 \pm 0,44$ отн. ед. и КЭТ — $0,58 \pm 0,05$ отн. ед.).

Мы полагаем, что повышение возбудимости и усиление СЭА гладкомышечных клеток матки под влиянием серотонина связано с активацией натрий-кальцийпереносящего механизма, ответственного за генерацию потенциалов действия. Деполяризация клеток миометрия под влиянием серотонина, по-видимому, связана с увеличением проницаемости протоплазматических мембран прежде всего для ионов Na^+ . Способность серотонина вызывать деполяризацию, уменьшать порог возбуждения и повышать возбудимость позволяет рассматривать его как медиатор, оказывающий действие на хеморецепторные зоны клеток матки. По-видимому, серотонин действует на гладкомышечные клетки миометрия опосредованно, через ионы. Для выяснения характера участия различных ионов в серотониновом эффекте нами исследовано действие серотонина на клетки миометрия в растворах, не содержащих ионы Na^+ или Ca^{2+} , и в растворах, содержащих их в избытке.

В безнатриевом растворе серотонин незначительно увеличивает амплитуду (в безнатриевом растворе — $7,77 \pm 0,62$ мВ, на 5-й минуте действия серотонина — $8,92 \pm 0,65$ мВ) и частоту (в безнатриевом растворе — $0,9 \pm 0,03$ с, на 5-й минуте действия серотонина — $0,77 \pm 0,03$ с) спонтанных пиковых потенциалов, уменьшает сопротивление клеточных мембран (на 5-й минуте АЭТ — $0,73 \pm 0,149$ отн. ед. и КЭТ — $0,88 \pm 0,149$ отн. ед.)

миометрия и повышает возбудимость клетки. Следует отметить, что серотонин в безнатриевом растворе проявляет свой эффект менее выражено, чем в растворе Кребса. По-видимому, действие серотонина в безнатриевом растворе связано прежде всего с увеличением проницаемости клеточных мембран для ионов Ca^{2+} . При этом кальций проявляет выраженный эффект.

Под влиянием серотонина в среде, содержащей увеличенную концентрацию ионов Na^+ , существенного изменения величины МП не наблюдается. Незначительное увеличение частоты и амплитуды спонтанных пиковых потенциалов и усиление возбудимости в этом растворе объяснить трудно, так как наряду с избыточным содержанием ионов Na^+ в среде имеются ионы Ca^{2+} и другие. Если бы в серотониновом эффекте принимали участие преимущественно ионы Na^+ , то действие серотонина в данной среде проявилось значительнее. Но, как показали наши исследования, в нормальном растворе Кребса действие серотонина более выражено, поэтому можно допустить, что ионы Na^+ в основном не определяют его механизм действия.

Действие серотонина на клетки миометрия в среде с избыточным содержанием Ca^{2+} более выражено, чем в растворе с избыточным содержанием Na^+ . Следует отметить, что этот эффект проявляется кратковременно. Генерация пиковых потенциалов под влиянием серотонина в данном растворе усиливается, а амплитуда потенциалов заметно увеличивается. Возможно, это обусловлено облегчением проницаемости ионов Ca^{2+} при помощи серотонин-рецепторных комплексов.

Учитывая, что наиболее выраженное действие серотонина на клетки миометрия наблюдается в растворе Кребса, следует предположить, что определенное соотношение ионов ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$) играет важную роль в реализации серотонинового эффекта.

Для более четкого представления о механизме действия серотонина на протоплазматические мембраны и выяснения роли ионов Na^+ и Ca^{2+} в этом процессе мы исследовали влияние серотонина на клетки миометрия в бескальциевом и в безнатриево-бескальциевом растворах.

В бескальциевом растворе серотонин не оказывает никакого влияния на проницаемость и возбудимость гладкомышечных клеток матки. Отсюда следует, что имеющиеся в окружающей клетке миометрия среде ионы Na^+ , K^+ и Cl^- не участвуют в серотониновом эффекте, а для его проявления необходимы ионы Ca^{2+} . В растворе без ионов Ca^{2+} и Na^+ серотонин также не оказывает влияния ни на проницаемость, ни на возбудимость гладкомышечных клеток матки.

Эти результаты дают нам основание в какой-то мере исключить хеморецепторный механизм действия серотонина и сделать вывод о том, что серотонин влияет на гладкомышечные клетки миометрия опосредованно, через ионы Ca^{2+} .

Влияние катехоламинов на мышцу матки осуществляется через α - и β -рецепторы адренергической системы, находящиеся в мембране клеток миометрия.

Являясь медиаторами нервной системы, катехоламины участвуют в сократительной деятельности матки.

Оба вида адренорецепторов обнаружены в матке различных животных (Tsao и соавт., 1964; Willems и соавт., 1965, 1966; Klissiums и соавт., 1969). В миометрии матки женщин идентифицированы оба типа адреноструктур, обладающих фармакологическими эффектами возбуждения и угнетения (Stander и соавт., 1965, 1966; Manghan и соавт., 1967; Varden и соавт., 1968; Wansbrough и соавт., 1968); α - и β -адренорецепторные структуры выявлены также в маточных трубах (Senior и соавт., 1969).

Как показали исследования Bülbring (1962), адреналин влияет также на метаболизм матки. Катехоламины стимулируют синтез цАМФ из АТФ через систему аденилатциклазы. В конце беременности и в родах адреналин оказывает угнетающее действие (Kaisser и соавт., 1950; Cieciorowska и соавт., 1960, 1961, и др.).

В случае спонтанно возникших родов внутривенная инфузия адреналина уменьшает тонус матки, силу и частоту схваток. Это действие адреналина продолжается до тех пор, пока остается повышенным уровень амина в крови (Stroup, 1962; Pose и соавт., 1962; Zuspan и соавт., 1962).

Норадреналин усиливает сокращения матки во время беременности и родов через α -рецепторы (Cibils и соавт., 1962; Zuspan и соавт., 1962; Althabe и соавт., 1965, 1968; Varden и соавт., 1968). У небеременных женщин при введении норадреналина повышается тонус матки независимо от фазы менструального цикла (Wansbrough и соавт., 1968). Норадреналин усиливает действие ацетилхолина. Участие ацетилхолина в регуляции сократительной деятельности матки общепризнанно.

Проведенные нами электрофизиологические исследования показали, что эффект норадреналина, связанный с возникновением сокращения, сопровождается деполяризацией мембраны мышечной клетки, появлением потенциалов действия, увеличением проницаемости мембраны для калия. При отсутствии в среде ионов калия, кальция и натрия норадреналин не вызывает сокращения гладких мышц.

В литературе широко освещен вопрос о влиянии ацетилхолина на сократительную деятельность клеток миометрия (А. П. Николаев, 1952; Л. В. Тимошенко, 1963; А. П. Петченко, 1965).

В сравнительном аспекте мы провели серию исследований с целью выяснения непосредственного влияния ацетилхолина на мембрану клеток миометрия в конце беременности. Ацетилхолин вызывает деполяризацию клеток миометрия с последующей генерацией спонтанной пиковой активности.

В безнатриевой среде ацетилхолин обладает выраженным действием, вызывая деполяризацию клеток миометрия с последующей генерацией пиковых потенциалов. В бескальциевой и бескальциевой среде ацетилхолин эффекта не проявляет. По-видимому, механизм действия ацетилхолина на клетки миометрия связан с повышением проницаемости клеточной мембраны для ионов кальция.

Влияние простагландина $F_{2\alpha}$ на электрофизиологические свойства клеток миометрия. В последние годы появилось большое число исследований по экспериментальному изучению и клиническому применению новой группы биологически активных веществ — простагландинов, которые оказывают сильное влияние на сократительную функцию мышечных клеток матки в различные сроки беременности. Препарат эффективен при прерывании беременности в различные сроки, родовывызвании и усилении ослабленной родовой деятельности. Простагландин $F_{2\alpha}$ независимо от метода введения снимает блокирующее действие прогестерона на мышечные клетки миометрия и вызывает их сокращение. Простагландин $F_{2\alpha}$ вызывает контрактильный эффект не только миометрия, но и гладкой мускулатуры стенок сосудов, который особенно четко выявляется во второй фазе менструального цикла. Полагают, что сократительная функция матки вне беременности также контролируется простагландином.

Для вызывания аборта применяют простагландин E_2 , $F_{1\alpha}$, F_2 , $F_{2\alpha}$ в различных дозах: от 40 до 250—750 мкг/мл. Разработано несколько методов введения препарата: внутривенно однократно или фракционно с интервалом 1—2 ч, 2—4 раза, интраамниально, экстраамниально и вагинально (область заднего свода). Столь большое разнообразие методов введения простагландина вызвано побочным действием препарата (тошнота, рвота, диарея, маточные кровотечения). Простагландин $F_{2\alpha}$ дает меньше осложнений, чем F_2 . Gonzalez и Anderson (1973) рекомендуют вводить простагландин $F_{2\alpha}$ со скоростью 2,5 мкг/мин с постепенным увеличением дозы до получения реакции матки.

Из 25 беременных, которым проводилось родовозбуждение, эффект был получен у 21 исследуемой. У большей части роды закончились самостоятельно. При родовызывании окситоцином значительно чаще наступает вторичное ослабление сокращений матки.

Gonzalez и Anderson (1973), изучая механизм действия окситоцина и простагландина $F_{2\alpha}$ на мышечные клетки матки, показали, что простагландин является антагонистом прогестерона, снимает его блокирующее действие на мембрану клеток и тем самым растормаживает ее спонтанную возбудимость. Окситоцин, по мнению этих авторов, способствует транспорту Ca_2^+ в цитоплазму клеток, где он соединяется с тропонином (компонентом актомиозина) и вызывает мышечное сокращение. По их мнению, простагландин вызывает роды, а окситоцин усиливает уже возникшее сокращение мышечных клеток.

Л. С. Персианинов и Е. А. Чернуха (1975) указывают на эффективность применения с целью родовызывания простагландина $F_{2\alpha}$. Использование синтетического 15-метил-простагландина $F_{2\alpha}$, обладающего в 10 раз большим по сравнению с естественным простагландином сократительным действием, дает обнадеживающие результаты при искусственном прерывании беременности, родовозбуждении и стимуляции родовой деятельности.

Scher и соавторы (1973) полагают, что простагландин $F_{2\alpha}$ оказывает действие на мембрану клетки миомерия через кальцевый механизм, одновременно стимулируя выход окситоцина и воздействуя на α -рецепторы.

Karim (1971) показал, что введение простагландина $F_{2\alpha}$ в организм женщин стимулирует выход окситоцина.

В связи с тем что максимальное содержание простагландина $F_{2\alpha}$ наблюдается во время родов, Kratt и соавторы (1973) предположили, что синтез простагландина $F_{2\alpha}$ происходит в фето-плацентарном комплексе.

Bergström и соавторы (1959) считают, что простагландины группы F воздействуют на α -рецепторы, вызывая их возбуждение, и β -рецепторы, вызывая их угнетение, что ведет к сокращению мышц матки.

Кудрин А. Н. и соавторы (1973) предполагают, что возбуждающее действие простагландина на исполнительные механизмы моторной деятельности миомерия осуществляется через функциональные структуры, которые занимают в гладкомышечных клетках миомерия промежуточное положение между медиаторными рецепторами и исполнительными механизмами сократительной деятельности гладкомышечной клетки.

К. К. Пивницкий (1974) в механизме действия простагландинов выделяет два этапа: первый — связывание гормона специфическими рецепторами клеток органа; второй — взаимодействие гормон-рецепторного комплекса с аденилатциклазой, изменяющее активность данного фермента и как следствие — скорость энзиматического превращения АТФ в цАМФ — универсальный регулятор ряда обменных внутриклеточных процессов.

Kuehl и соавторы (1973) своими исследованиями показали, что в некоторых типах клеток имеются простагландинчувствительные рецепторы. При вступлении простагландинов во взаимосвязь с этими рецепторами происходит накопление цАМФ. Во многих органах простагландины E_1 и E_2 стимулируют аденилатциклазу и способствуют увеличению уровня цАМФ (Butcher, 1970; Barbu, 1973).

Berhman и соавторы (1971) считают, что механизм действия простагландинов осуществляется посредством активации эстеразы и холистеринсинтетазы.

Raton и соавторы (1965) отмечают, что простагландины, вызывая деполаризацию мембраны, способствуют высвобождению связанного кальция, в результате чего проявляется сократительный эффект.

Салициловая кислота и ее производные (аспирин, индометацин и др.) способны снижать во много раз или полностью угнетать биосинтез простагландинов (Hamberg, 1972, и др.). Тормозить биосинтез их способны и изомер арахидоновой кислоты, тетраацетиленовая кислота (Vane, 1971; Beerthuis и соавт., 1971), некоторые производные дибензоксазепина (Sanper и соавт., 1973) и полифлоретинфосфата (Cracken и соавт., и др.).

Л. С. Персианинов и соавторы (1975) предполагают наличие химических рецепторов, которые не обладают строгой специфичностью, а способны реагировать на ряд тономоторных (липофильных) веществ, вызывая между ними конкурентные взаимоотношения. Такие специализированные участки функциональных структур отвечают адекватным возбуждением как на простагландины, так и на вещества иной химической структуры (ветразин, зилаин). Эти специализированные участки связаны с липидным слоем плазматической мембраны. Подтверждением данного предположения авторы считают липофильность простагландинов. По-видимому, все вещества, обладающие липофильностью или наличием липофильных метаксильных радикалов, будут воздействовать через указанные химические рецепторы.

Таким образом, по мнению Л. С. Персианинова и соавторов (1975), простагландин $F_{2\alpha}$ и другие липофильные вещества дей-

ствуют на специализированные участки — химические рецепторы, воспринимающие раздражения, которые идут из медиаторных рецепторов поверхностного нелипидного слоя мембраны. Возбуждение одновременно передается внутрь клетки на исполнительные моторные механизмы и на соседние клетки. При этом возникает синхронизация сократительной деятельности матки и одновременно проявляется стимулирующий эффект α -адренорецепторов.

Учитывая, что, согласно данным Kuehl и соавторов (1972), механизм действия простагландина тесно связан с аденилатциклазой и последующим образованием цАМФ, представляется интересным выяснение роли ионов кальция в простагландиновом эффекте.

В связи с этим мы поставили перед собой задачу определить оптимальную концентрацию простагландина $F_{2\alpha}$, при которой он обладает выраженным сократительным действием; изучить его влияние на сократительную и электрическую активность, мембранный потенциал и проницаемость мембран клеток миометрия, а также выяснить роль ионов кальция в реализации простагландинового эффекта.

Проведенные нами исследования показали, что простагландин $F_{2\alpha}$ обладает выраженным электрофизиологическим и сократительным эффектом в концентрации 10^{-14} мкмоль. В такой концентрации он вызывает выраженный деполяризационный эффект, уменьшение величины мембранного потенциала и сопротивления клеточных мембран. Вместе с тем наблюдается увеличение амплитуды (в растворе Кребса — $30,4 \pm 1,74$ мВ, на 4-й минуте действия простагландина — $35,4 \pm 1,61$ мВ) и частоты (в растворе Кребса — $0,96 \pm 0,02$ с, на 4-й минуте действия простагландина — $0,76 \pm 0,03$ с) спонтанных пиковых потенциалов. Время между пиковыми потенциалами заметно уменьшалось (с $0,54 \pm 0,03$ с в растворе Кребса до $0,46 \pm 0,01$ с под влиянием простагландина). Продолжительность группового разряда значительно увеличивалась (с $32,6 \pm 2,4$ с в растворе Кребса до $36,2 \pm 1,47$ с под влиянием простагландина), а промежуток между их возникновением уменьшался (с $26,1 \pm 0,72$ с в растворе Кребса до $20,3 \pm 0,14$ с под влиянием простагландина).

Если гладкомышечные клетки не обладали спонтанной электрической активностью в растворе Кребса, то после добавления простагландина $F_{2\alpha}$ (10^{-14} мкмоль) на фоне деполяризации появлялась пиковая активность и повышалась проницаемость клеточных мембран.

В растворе Кребса простагландин $F_{2\alpha}$ повышает возбудимость клеток миометрия, уменьшает величину мембранного

потенциала (на 2-й минуте — $4,32 \pm 0,21$ мВ) и увеличивает проницаемость мембран, судя по уменьшениям величины электротонических потенциалов (на 4-й минуте — $0,84 \pm 0,32$ отн. ед.).

В безнатриевом растворе простагландин $F_{2\alpha}$ (10^{-14} мкмоль) незначительно увеличивает амплитуду (в безнатриевом растворе — $7,46 \pm 0,47$ мВ, на 4-й минуте действия простагландина — $8,64 \pm 0,32$ мВ) и частоту (в безнатриевом растворе — $0,84 \pm \pm 0,11$ с, на 4-й минуте действия простагландина — $0,80 \pm \pm 0,03$ с) спонтанных пиковых потенциалов, уменьшает сопротивление клеточных мембран (на 4-й минуте — $0,71 \pm 0,18$ отн. ед.) миометрия и повышает возбудимость клеток. Простагландин в безнатриевом растворе проявляет свой эффект менее выражено, чем в растворе Кребса.

Дальнейшие наши исследования показали, что в бескальциевой среде простагландин $F_{2\alpha}$ (10^{-14} мкмоль) не оказывает эффекта на проницаемость и на возбудимость клеток миометрия. В безнатриево-бескальциевом растворе простагландин $F_{2\alpha}$ (10^{-14} мкмоль) также не проявлял своего эффекта.

Из приведенных исследований следует, что для проявления эффекта простагландина $F_{2\alpha}$ необходимы ионы кальция.

Таким образом, можно считать, что механизм действия простагландина $F_{2\alpha}$ на клетки миометрия выражается в увеличении проницаемости протоплазматических мембран для ионов кальция и проявляется в повышении возбудимости и мышечного тонуса, уменьшении величины мембранного потенциала, развитии спонтанной электрической активности, усилении сократительной способности миометрия и увеличении амплитуды и частоты фазных волн сокращения.

Влияние эстрогенов, прогестерона и андрогенов на электрофизиологические свойства клеток миометрия. В опытах, проведенных на половозрелых крысах одного возраста, мы исследовали величину мембранных потенциалов, проницаемость мембран и возбудимость клеток миометрия в зависимости от гормонального фона.

У животных 1-й группы исследования проводили через 10 дней после овариоэктомии. Животные 2, 3 и 4-й групп после овариоэктомии получали соответственно фолликулин — 200 МЕ/кг массы, прогестерон — 0,2 мг/кг и тестостерон-пропионат — 0,25 мг/кг. Исследования также проводили через 10 дней после насыщения организма экзогенными гормонами.

Клетки миометрия после овариоэктомии спонтанной электрической активностью не обладали. Вызванная электрическая активность клеток обладала низкими величинами потенциалов действия — 2—3 мВ, появляющихся через 5—7 ед. Периодично

появляющихся групповых потенциалов не наблюдалось. Величина мембранного потенциала — 24—27 мВ. Клетки миометрия обладали высоким порогом возбудимости (7—10 мкА).

Под влиянием эстрогенных гормонов гладкомышечные клетки матки обладали более выраженной электрической активностью. Величина мембранного потенциала составляла 35—36 мВ. Электрическая активность проявлялась в виде длительных групповых разрядов, амплитуда их достигала 5—10 мВ. Промежутки между спайковыми разрядами достигали 2—3 с. Групповой разряд длился 1—3 мин. Выпрямляющие свойства клеточных мембран более выражены. Клетки миометрия обладали более низким порогом возбудимости (3 мкА). Клетки миометрия матки животных, получавших прогестерон, не обладали спонтанной электрической активностью. Величина мембранного потенциала колебалась от 22 до 30 мВ. Клетки миометрия после действия поляризующего тока отвечали вызванными потенциалами амплитудой 2—3 мВ. Групповой спайковой активностью клетки не обладали. Порог возбудимости достигал 7—10 мкА.

Клетки миометрия матки животных, получавших андрогены, обладали групповой вызванной пиковой активностью. Амплитуда пиковых потенциалов достигала 3—5 мВ. Мембранный потенциал равнялся 24—32 мВ. Порог возбудимости составлял 5—7 мкА. Спонтанной электрической активностью клетки не обладали.

У половозрелых крыс, которым вводили эстрогены и у которых началась течка, клетки миометрия обладали спонтанной электрической активностью. Амплитуда пиковых потенциалов достигала 10 мВ. Промежуток между спайковыми разрядами составлял 1,5—2 с. Мембранный потенциал достигал 30—38 мВ. Клетки миометрия имели значительно меньший порог возбудимости — 3 мкА. Клеточные мембраны обладали выраженным выпрямляющим свойством.

Таким образом, в заключение следует отметить, что выраженным эффектом, повышающим возбудимость клеток, обладают эстрогены и андрогены, прогестерон не оказывал заметного влияния на возбудимость миометрия.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОКРАЩЕНИЯ И ПРОВЕДЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ В МИОМЕТРИИ

Взаимосвязь между клетками. Вопрос о взаимосвязи между отдельными гладкомышечными клетками миометрия представляет определенный интерес, так как его решение может способствовать раскрытию причин некоторой акушерской патологии и пониманию механизма распространения возбуждения в гладкой мышце.

Имеющиеся в литературе данные по этому вопросу разногласивы.

Электронно-микроскопические исследования показали, что каждая гладкомышечная клетка имеет свою мембрану и различной формы отростки, клетки плотно прилегают одна к другой, одновременно соприкасаясь с многими соседними клетками. Jamamoto (1961), исследуя под электронным микроскопом мышцу матки женщин, установил, что гладкие мышечные клетки покрыты сарколеммой, а в местах контакта двух клеток теряют ее. Цитопlasма обеих клеток в месте их контакта как бы становится общей, непрерывной.

Другие авторы утверждали, что между мышечными клетками нет непрерывной анатомической связи, а выступающие протоплазматические отростки — межклеточные мостики — разделены интактными мембранами (Bergman, 1958, и др.).

Gansler (1960, 1961), Rhodin (1962) определили, что между гладкомышечными клетками отсутствует цитоплазматическая связь, в месте их контакта ясно видна двойная мембрана с небольшой щелью посередине. Каждый отросток имеет четко выраженную мембрану, эти отростки являются не цитоплазматическими выростами между клетками, а одним из видов клеточного сцепления. Rhodin (1962) электронно-микроскопическими исследованиями в расслабленной мышце матки установил, что каждый контактирующий отросток клетки имеет площадь $0,13 \text{ мкм}^2$, а каждая клетка контактирует примерно со 100 соседними клетками с помощью специальных контактов.

В сокращенной мышце несколько меняется характер межклеточных связей: латеральные отростки одной клетки как бы

вдавливаются в соседнюю клетку. В месте контакта клеток ширина щели между соприкасающимися мембранами составляет примерно 10 нм.

Dewey и соавторы (1962), изучая плазматическую мембрану гладкомышечных клеток, доказали, что в месте контакта внешние темные линии плазматической мембраны отростков соседних клеток сливаются в одну темную линию, образуя как бы непрерывную мембрану между соседними клетками. Однако цитоплазма этих клеток разделена плазматической мембраной в виде трех темных линий со светлыми промежутками между ними. Описанный вид взаимоотношения клеток авторы назвали связью, они отвергли понятие о межклеточном мостике с единой цитоплазмой контактирующих клеток.

Согласно данным Grosseg и соавторов (1960), если даже допустить наличие межклеточных мостиков с прямым контактом, то и тогда очень сомнительна возможность электрического взаимоотношения клеток через подобные участки, так как сопротивление таких мостиков будет чрезвычайно высоким (10^8 Ом). Авторы делают вывод, что если межклеточные мостики и существуют, то они скорее всего выполняют какую-то механическую функцию.

По мнению Д. С. Воронцова и М. Ф. Шубы (1966), механизм передачи возбуждения в гладкой мышце остается неясным, если принять концепцию наличия «синаптической» щели между двумя контактирующими гладкомышечными клетками. В этом случае становится почти невозможным распространение возбуждения в гладкой мышце при помощи потенциалов действия, как по однофазному проводнику. При наличии довольно большой межклеточной щели почти весь ток потенциала действия мышечной клетки будет шунтироваться по межклеточной жидкости и лишь небольшая его часть сможет достичь соседней клетки, причем ее будет явно недостаточно для вызова в этой клетке потенциала действия.

Электрофизиологические исследования М. Ф. Шубы (1966) показали, что электротонические потенциалы в гладкомышечной полоске распространяются более чем на 10 мм от поляризующих электродов (то есть примерно на длину 30 мышечных клеток, условно соединенных конец в конец).

Распространение электротонических потенциалов на сравнительно большое расстояние от места их возникновения можно объяснить, по мнению автора, только тем, что сопротивление между контактирующими частями соседних клеток должно быть значительно меньше, чем между внутренней и наружной средой одной клетки. Это могло бы наблюдаться при наличии

непрерывной морфологической связи между соседними клетками в виде мембраноплазматических мостиков или в том случае, когда мембраны соседних клеток в месте контакта максимально сблизятся. В этом случае между мембранами двух клеток почти исчезнет щель, заполненная межклеточной жидкостью, и возникнет как бы двойная мембрана, по обе стороны которой будет большая концентрация ионов K^+ . Поляризации мембраны при этом условии не произойдет, а сопротивление ее будет минимальным, как и сопротивление мембраны в среде с большой концентрацией ионов K^+ .

Автор придерживается мнения о том, что в гладких мышцах возбуждение распространяется от клетки к клетке через участки контактов клеточных мембран, имеющих малое сопротивление.

По классификации, предложенной Bozler, мышца матки относится к группе унитарных мышц. Особенности этой группы являются отсутствие ответа на одиночный нервный импульс, высокая чувствительность к изменениям ионной среды и растяжению, хорошо выраженная спонтанная активность.

В настоящее время считается доказанным, что первым звеном в развитии напряжения и сокращения гладкой мышцы является смещение мембранного потенциала в сторону деполяризации, будет ли оно местным и градуальным или распространяющимся и «квантовым» (Katz, 1968). Энергетически этот процесс обеспечивается химической реакцией расщепления АТФ при участии АТФ-азы актомиозина.

На протяжении ряда лет ведется широкая дискуссия по вопросу о непосредственном механизме взаимодействия сократительных белков и побуждающих к этому факторов.

Многочисленные электрофизиологические исследования доказали, что стимулом для сокращения обычно служит деполяризация мембраны. Это необходимый, но не единственный компонент: доказано, что в некоторых гладкомышечных клетках для реализации сокращения необходима определенная концентрация ионов Ca^{2+} . Чем выше Ca/Na коэффициент, тем меньшая деполяризация необходима для возбуждения сократительной реакции (Katz, 1968).

Работами Ebashi (1962) показано, что кальций аккумулируется в мембранной системе эндоплазматического ретикула.

Huxley и соавторы (1958) предполагают наличие особого электрического пути, ведущего от поверхности клетки к сократительному аппарату. Согласно данным этих авторов, электрическое раздражение мембраны эффективно только в определен-

ных ее участках, где «триады» эндоплазматического ретикулума вступают в контакт с поверхностью мембраной.

По-видимому, емкость мембраны мышечной клетки складывается из двух параллельных компонентов: емкости собственно мембраны (около 2 мкФ/см^2) и добавочной емкости (около 5 мкФ), что, вероятно, соответствует емкости, создаваемой стенками канальцев ретикулума (Kartz, 1968).

Grosser (1959) показал, что проведенные возбуждения сохраняются при абсолютной блокаде возможного нервного влияния, а также наблюдаются в гладких мышцах, лишенных нервных элементов.

Замеченное исследователями свойство гладких мышц изменять мембранный потенциал клетки в зависимости от степени растяжения легло в основу другой гипотезы, согласно которой проведение возбуждения осуществляется за счет растяжения одних клеток другими. Но электрофизиологические исследования с иммобилизацией мышечной полоски (Burnstock и соавт., 1960) или при нарушении механической непрерывности (Grosser и соавт., 1956) наглядно показали, что и в этих условиях обеспечивалась передача волны возбуждения по мышечной полоске.

Р. С. Орлов (1967) пришел к выводу, что растяжение является одним из способов регуляции возбудимости клеток миометрия, но не способом проведения.

Для гладких мышц миометрия характерна высокая чувствительность к таким биологически активным веществам, как ацетилхолин, адреналин, простагландин, кинины, серотонин и др. Исследования Marschall (1962), проведенные на матке, показали, что ацетилхолин вызывает деполяризацию клеточной мембраны, увеличивает частоту спонтанных потенциалов действия. Особенно четко этот эффект проявляется на фоне предварительной обработки матки эстрогенным гормоном. На других гладкомышечных образованиях аналогичное действие ацетилхолина отметили Bülbring (1957), М. Ф. Шуба (1966), Р. С. Орлов (1967).

Таким образом, ацетилхолин изменяет проницаемость мембраны гладкомышечной клетки для ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} .

Аналогичное действие установлено и для других биологически активных веществ.

Известно, что проведение возбуждения в мышце матки является электрическим феноменом (Р. С. Орлов, 1967). И если электрической единицей является отдельная мышечная клетка с ее электрическими свойствами, то проводящей единицей будет являться минимальная группа клеток, способная суммировать потенциалы, необходимые для проведения возбуждения.

Эффективность проведения зависит от возбудимости клеток, которая в свою очередь поддерживается влиянием гормональных, химических и механических факторов.

Доказано, что возникшая волна возбуждения распространяется как вдоль волокна, так и в поперечном направлении, причем скорость проведения вдоль волокна примерно в 10 раз быстрее (Prosser, 1962).

Скорость проведения зависит также от силы раздражающего фактора, причем для различных мышц это увеличение скорости может быть либо градуальным, либо ступенеобразным.

Имеется прямая связь возбуждения с сокращением при участии особого внутриклеточного механизма, получившего название электромеханической связи (ЭМС), или мембранно-миофибриллярной связи (Е. К. Жуков, 1969). Однако в отдельных случаях замечено отсутствие пропорциональной зависимости сокращения и величины ПД.

Huxley и соавторы (1959) высказали предположение о том, что электромеханическая связь в мышечном волокне осуществляется посредством системы поперечных трубочек и полостей саркоплазматического ретикулума. Деполяризация, передающаяся на эту систему, высвобождает ионы Ca^{2+} из полостей ретикулума, а они в свою очередь вступают в контакт с контрактальной системой мышечных клеток и вызывают их сокращение.

Скорость распространения возбуждения в мышечном волокне зависит от его внутреннего сопротивления, сопротивления и емкости его мембраны и сопротивления внешней среды, а также от коэффициента надежности, то есть от соотношения величины потенциала действия и величины сдвига МП, необходимого для достижения порога возбуждения. При этом проведение электрического возбуждения по системе поперечных трубочек осуществляется электротонически (Е. К. Жуков, 1969).

Мембрана гладкомышечной клетки обладает большим сопротивлением и емкостью, что и обуславливает ее барьерные функции по отношению к различным ионам.

По мнению Д. С. Воронцова и М. Ф. Шубы (1966), теория кабеля может быть частично использована при изучении свойств мембраны гладкомышечной клетки и механизма ее взаимоотношения с внешней средой и внутриклеточными механизмами.

Основные электрофизиологические параметры протоплазматической мембраны (емкость, сопротивление, потенциал), определяющие возбудимость клетки и вычисленные по теории кабеля, не могут считаться абсолютно достоверными, так как мембраны гладкомышечных волокон имеют значительную утечку, соответствующую сопротивлению мембраны.

Для исследования механизма взаимоотношения клетки с внешней средой очень ценно изучение физического электротона. Воздействие на гладкомышечное волокно постоянным током приводит в движение ионы внеклеточной и внутриклеточной среды. Величина электротона будет зависеть от проницаемости клеточной мембраны для тех или иных ионов. Изменяя состав ионной среды, можно судить о барьерных функциях мембраны. Воздействие на клетку различными веществами при постоянном ионном составе и изучение при этом изменений электротона позволяет судить о ионном механизме действия, об изменении свойств мембраны под влиянием этих факторов и т. д.

М. Ф. Шуба (1966, 1967) изучал электрические свойства гладкой мускулатуры, используя свойство ее отвечать на действие постоянного тока образованием физического электротона (ФЭТ). Учитывая, что развитие электротона определяется двумя основными факторами — проницаемостью мембраны для определенных ионов (ее сопротивлением) и ее емкостью, автор использовал метод определения изменений АЭТ и КЭТ при различных условиях для изучения ионного механизма образования электрических потенциалов, ионной проводимости мембраны клеток. Использование метода ФЭТ позволило автору изучить в определенной степени роль обмена веществ в возникновении электрических свойств гладкомышечной клетки, объяснить ионный механизм действия медиаторов на электрофизиологические свойства клеток.

Исследования М. Ф. Шубы (1964, 1977), Р. С. Орлова (1967, 1976) наглядно показали, что клеточные мембраны гладкой мускулатуры матки обладают специфическими свойствами.

Как показали данные литературы, в различных висцеральных органах ионный механизм формирования и преобразования электрических потенциалов неидентичен. В доступной литературе мы не встретили исследований, направленных на изучение физического электротона как показателя проницаемости клеточных мембран мышечных волокон матки. Неясным является и ионный механизм действия некоторых веществ, безусловно, оказывающих влияние на сократительную функцию миомерия.

Роль окситонина, серотонина, простагландина $F_{2\alpha}$, ацетилхолина, катехоламинов и ионов Na^+ и Ca^{2+} в обеспечении возникновения и взаимосвязи электрической и сократительной активности клеток миомерия. Многочисленными исследованиями доказано, что сокращение мышечных волокон активируется электрическими процессами на плазматической мембране клеток. Проведенные нами исследования показали, что возникновение спонтанных

пиковых потенциалов совпадает с развитием сократительной деятельности клеток миометрия или предшествует ей.

Результаты опытов подтверждают данные И. Д. Ланового (1969) о взаимосвязи электрических пиковых потенциалов мышечных клеток матки с их сокращением.

Возникает вопрос, какова роль ионов Na^+ , Ca^{2+} , серотонина и других биологических веществ в этих сложных взаимосвязанных электрических и сократительных процессах, происходящих в гладкомышечных клетках миометрия.

Результаты проведенных нами исследований показали, что в безнатриеом растворе наблюдается увеличение частоты и амплитуды спонтанных пиковых потенциалов с одновременным нарастанием волны сокращения, амплитуда которой длительное время значительно выше исходного уровня и даже после прекращения генерации потенциалов действия не возвращается к исходной величине. Во время нахождения мышечной полоски в безнатриеом растворе фазных сокращений не наблюдается.

Проведенные нами опыты показали также, что в безнатриеом растворе нарушается механизм генерации фазных сокращений и нормальная зависимость между уровнем СЭА и степенью сократительной реакции. Наряду с исчезновением фазных сокращений происходит разобщение электрической и сократительной активности.

Нами показано, что для осуществления циклических процессов сокращения на оптимальном уровне крайне необходимы как ионы Ca^{2+} , так и ионы Na^+ , участвующие не только в механизме возбуждения, но и в сопряжении электрической и сократительной активности.

Исследования Züttgau и соавторов (1958) показали, что чем выше коэффициент $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$, тем меньший сдвиг МП в сторону деполяризации приводит к запуску механизма сокращения.

В безнатриеом растворе изменяется соотношение $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ и происходит сдвиг мембранного потенциала в сторону гиперполяризации, на основании чего становится понятным наблюдаемое при этом нарушение сократительной деятельности миометрия.

Как показали проведенные нами исследования, в бескальциевом растворе наблюдается исчезновение СЭА, уменьшение сопротивления клеточных мембран, угнетение возбудимости на фоне развивающейся деполяризации.

Наши опыты показали, что в бескальциевом растворе нарушается механизм сокращения клеток миометрия и другие ионы, находящиеся в омывающей мышечную полоску среде, не могут выполнять функцию ионов Ca^{2+} . В бескальциевой среде наблю-

дается параллельное изменение электрической и сократительной активности; с исчезновением потенциалов действия наблюдается исчезновение волн сокращения и падение тонуса ниже исходного уровня. Замена бескальциевого раствора раствором Кребса приводит к восстановлению электрической и сократительной активности клеток миометрия.

Таким образом, ионы Ca^{2+} являются необходимым компонентом механизма сокращения миофибриллярных систем клеток миометрия, они ответственны за поддержание мышечного тонуса, а соотношение $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ имеет первостепенное значение в поддержании на соответствующем уровне мышечного тонуса и развитии фазных сокращений полосы миометрия.

Мы установили, что активные биологические вещества — серотонин, окситоцин, простагландин $\text{F}_{2\alpha}$, ацетилхолин и катехоламины — влияют на сопряжение электрофизиологических процессов и сократительной активности клеток миометрия.

Серотонин оказывает выраженное влияние на внедрение радиоактивного Ca^{45} в клетки миометрия. Сократительная активность матки в родах связана с непосредственным воздействием серотонина на звенья, влияющие на электрическую и сократительную активность клеток миометрия (Н. С. Бакшеев, М. Д. Курский, 1969).

Увеличение частоты и амплитуды спонтанных пиковых потенциалов является результатом активации окситонином, простагландином $\text{F}_{2\alpha}$, ацетилхолином, катехоламинами и серотонином натрий-кальций-калиевого транспортного механизма. Значительное повышение тонуса связано с достаточно высоким уровнем Ca^{2+} в миофибриллярной системе. Транспорт ионов Ca^{2+} к сократительному аппарату осуществляется через воздействие этих биологически активных веществ на мембрану. Пока трудно сказать, каков механизм этого процесса, посредством каких промежуточных звеньев он осуществляется, но несомненно то, что этот механизм существует. Результаты электрофизиологических и биохимических исследований подтверждают мнение, что окситоцин, простагландин $\text{F}_{2\alpha}$, серотонин, ацетилхолин и катехоламины повышают проницаемость клеточных мембран к ионам Ca^{2+} . Мы считаем, что посредством комплексообразующих систем эти биологически активные вещества переносят ионы кальция от наружной мембраны к саркоплазматическому ретикулуму.

Перенос ионов Ca^{2+} от наружной мембраны к саркоплазматическому ретикулуму еще не вызовет сокращения. Необходимо, чтобы ионы Ca^{2+} через деполяризованную мембрану саркоплазматического ретикулума проникли к миофибриллярной системе,

активно включились в цель обмена электрических зарядов и биохимических реакций.

Окситоцин, простагландин $F_{2\alpha}$, серотонин, ацетилхолин и катехоламины оказывают влияние на процессы внутриклеточных механизмов, ответственны за проницаемость мембранных структур для ионов Ca^{2+} и активируют кальциевый транспортный механизм ретикулума и митохондрий, обеспечивающих обмен ионов и течение внутриклеточных энергетических процессов на достаточно высоком уровне.

На основании сопоставления электрофизиологических и электронно-микроскопических исследований мышц различных животных был сделан вывод, что скорость сокращения и расслабления мышечного волокна тем выше, чем более развита и упорядочена система саркоплазматического ретикулума.

В красных (медленных) мышцах, волокнах миокарда и гладких мышцах матки содержится относительно небольшое количество мембран. Это не позволяет считать мембранную систему в указанных типах мышц единственной структурой, регулирующей концентрацию Ca^{2+} внутри волокна. Учитывая небольшой поперечный размер гладкомышечных клеток и довольно медленную скорость процесса сокращения — расслабления, можно допустить, что в активации АТФ-азы сократительных элементов и процесса сокращения принимают участие ионы Ca^{2+} , поступающие из внеклеточного пространства в результате изменения проницаемости сарколеммы под действием электрического или химического сигнала (Ford, 1976).

Установленная зависимость между электрической активностью гладкой мышцы матки и ее сократительной функцией указывает на важность изучения этой проблемы для правильного понимания как физиологии сокращения мышцы матки, так и возникающего в родах нарушения сократительной ее деятельности.

Результаты проведенных нами исследований подтверждают целесообразность применения этих биологически активных веществ для регуляции сократительной деятельности матки в акушерской практике. Применение окситоцина, серотонина и простагландина $F_{2\alpha}$ в сочетании с препаратами кальция в комплексе других лечебных мероприятий может явиться эффективным и научно обоснованным методом борьбы со слабостью родовой деятельности.

РОЛЬ ПОЛОВЫХ И ПЛАЦЕНТАРНЫХ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Большое число исследований посвящено изучению влияния половых гормонов на рост матки, при котором происходит морфологическая перестройка мышечного аппарата ее, а также увеличивается в миометрии синтез белков, углеводов, энергетических веществ, нуклеиновых кислот, активность окислительных ферментов, а также повышается уровень содержания микроэлементов и активность электробиологических свойств миометрия (Н. С. Бакшеев, 1960, 1964, 1973; Е. Т. Михайленко, 1965, 1968; А. А. Клименко, 1969; М. Д. Курский, 1971; С. Г. Генес, 1971, и др.).

В последнее время много внимания уделяется вопросу о роли эстрогенов в развитии эмбриона и плода. Эстрогены выполняют чрезвычайно важную роль в формировании, развитии и жизнедеятельности плода. Падение экскреции эстриола в суточной моче ниже 3 мг является абсолютным признаком гибели плода (Green и соавт., 1961; Klorper, 1973).

Эстрогены плода активируют через систему нуклеиновых кислот клеточный синтез пластического и энергетического материала, необходимого для развития плода.

Wille (1969) один из первых указал на роль эстрогенов в развитии внутриутробного плода. При этом было выявлено, что в организме плода содержится большее количество эстрогенов (в основном эстриола), чем в организме (крови) матери. Эстриол обнаружен в большом количестве в околоплодной жидкости и меконии плода (Menini и соавт., 1960; Klorper, 1973), а также в надпочечниках, печени, легких, почках и плаценте. В печени и плаценте преобладает свободный эстриол, в остальных органах — связанный (Diezfalusy и соавт., 1958). Это дало основание авторам считать, что кроме синтеза эстрогенов в плаценте последние могут синтезироваться в надпочечниках и в печени плода. Lelong и соавторы (1961) при помощи биохимических исследований установили, что надпочечники новорожденных содержат в 1,5—2 раза больше эстрогенов, чем плацента. Авторы отметили возможность их синтеза в коре надпочечников плода.

В настоящее время накоплен значительный материал, показывающий роль фето-плацентарной системы в биосинтезе эстрогенов (И. В. Ильин, 1973; Klorper, 1973).

При нормальной беременности основная масса предшественника эстрогенов — дегидроэпиандростерона — образуется в коре надпочечников плода, а превращение его в эстрогены происходит в плаценте.

Как показали исследования (Wu и соавт., 1970), печень плода также может превращать дегидроэпиандростерон в эстриол и эстрон в свободной и связанной формах.

Дегидроэпиандростерон вырабатывается плодом в специальной «дефенетивной зоне» коры надпочечников. По данным Naughton (1967), уже в середине беременности до 70% эстриола синтезируется из предшественников эстрогенов, выделяемых плодом. Таким образом, уровень эстрогенов в организме матери находится в прямой зависимости от функционального состояния плода (печени и коры надпочечников) и плаценты, то есть фето-плацентарной системы.

Мы считаем, что сократительная функция матки в родах зависит от готовности ее нервно-мышечного аппарата к сократительной деятельности, а готовность матки к родам в свою очередь зависит от степени биологического созревания миометрия, плаценты и плода к сроку родов.

Представляют большой практический интерес исследования Itrich и соавторов (1960), Svendsen (1964), установивших, что содержание эстрогенов в крови беременных женщин в 5—10 раз выше, чем у небеременных. Максимальный уровень эстрогенов отмечается к 40 нед беременности. Спустя 6 ч после окончания родов содержание эстриола снижается наполовину, а через 42—60 нед уровень гормона резко падает (Roy и соавт., 1963).

Во время нормально протекающей беременности экскреция всех эстрогенов, по сравнению с небеременными женщинами, повышается почти в 100 раз. При этом около 85—95% выделяемых эстрогенов приходится на долю эстриола (Greep и соавт., 1963).

Gandar и соавторы (1965) выявили, что в крови, оттекающей от беременной матки, содержится значительно больше эстрогенов (эстриола), чем в притекающей. После искусственного аборта, как показали исследования И. С. Розовского (1962), экскреция эстриола резко снижается. Количественное определение экскреции эстриола имеет важное практическое значение для оценки состояния плода. При экскреции эстриола более чем 10 мг в сутки состояние плода хорошее, экскреция менее 3 мг в сутки свидетельствует о внутриутробной смерти плода.

В плаценте дегидроэпиандростерон в результате ароматизации кольца А переходит в эстриол. Экскреция эстриола в третьем триместре нормально протекающей беременности и нормальном развитии плода резко увеличивается — более чем в 100 раз по сравнению с небеременным состоянием.

Bolté и соавторы (1967) на основании собственных исследований и данных литературы также пришли к выводу, что в образовании эстрогенов принимает участие организм не только матери, но и плода. Это происходит путем доставки плаценте предшественников эстрогенов — дегидроэпиандростерона и 16-оксидегидроэпиандростерона. По мнению авторов, в последней трети беременности последние в основном синтезируются в организме плода.

Как показали исследования А. В. Викулова с соавторами (1960), Т. И. Череманской (1961), Л. В. Тимошенко (1960, 1963, 1965), В. Г. Орловой (1968), нормальная родовая деятельность обычно развивается на фоне максимального содержания эстрогенных гормонов в организме женщины. Снижение экскреции их накануне родов и в родах, как правило, сопровождается слабостью родовой деятельности.

По мнению В. П. Михедко (1958), во время нормальных родов повышается экскреция эстрадиола при одновременном снижении уровня эстриола, что может свидетельствовать об участии эстрогена и эстрадиола в родовой деятельности. Л. В. Тимошенко (1960, 1965) утверждает, что при слабости родовой деятельности особенно уменьшается экскреция эстрадиола, то есть той фракции эстрогенов, которая обладает наиболее высокой биологической активностью в отношении сенсбилизации нервно-мышечного аппарата матки к окситоическим веществам.

Значительное снижение выделения эстрогенов обнаружено рядом авторов при переносной беременности, которая, как правило, сопровождается слабостью родовой деятельности.

В последнее время в генезе нарушений сократительной функции матки большое значение придается недостаточности функции фето-плацентарной системы. Гормоны плаценты и плода поступают непосредственно в материнскую кровь, затем в миометрий, оказывая большое влияние на сократительную деятельность матки. На этом основании Liggins (1969) высказывается о том, что плоду принадлежит очень важная роль в развитии родов. Известно, что при атрофии надпочечников плода, а также при аномалиях развития гипоталамо-гипофизарной области его (анэнцефалия) роды сопровождаются первичной слабостью изгоняющих сил.

И. В. Ильин (1971) обнаружил разницу в содержании всех фракций эстрогенов (особенно эстриола) в крови вены и артерий пуповины плодов, родившихся при нормальной родовой деятельности. При этом оказалось, что в крови артерии пуповины, по которой течет венозная кровь от плода к матери, эстрогенов больше по сравнению с кровью вены, по которой течет артериальная кровь от матери к плоду.

Как было выше сказано, в конце беременности эстрогены синтезируются в основном из андрогенов надпочечников плода в плаценте и поступают затем в цитоплазму клеток миометрия, где взаимодействуют (конъюгируют) с белками и в таком виде проникают в ядро клетки (De Sombre и соавт., 1972). В ядре эстрогены вступают во взаимодействие с ДНК и белками, в частности с РНК-полимеразой. Высвобождение из дезоксирибонуклеопротейдного комплекса 17- β -эстрадиола происходит при участии ДНК-азы (Haggis, 1971). Н. В. Богоявленская (1972) и Е. М. Жантиева с соавторами (1973) установили, что в миометрии женщин при слабости родовой деятельности активность фермента ДНК-азы II падает до 10 ед. по сравнению с нормальной родовой деятельностью, активность которой составляла 20 ед. Необходимо отметить, что при доношенной беременности (нормальной) в миометрии женщин, у которых в анамнезе была слабость родовой деятельности, активность ДНК-азы II была примерно в 2 раза ниже обычного уровня, то есть почти такая же, как у рожениц со слабостью родовой деятельности. Аналогичные данные были получены и при исследовании плаценты этих женщин. Механизм изменений ДНК-азы II в миометрии женщин при слабости родовой деятельности остается неясным.

В настоящее время установлено, что эстрогены активируют сократительную способность миометрия путем регуляции биосинтеза пластических и энергетических материалов.

Эстрогены угнетают активность питоциназы (октициназы), разрушающей питоцин, то есть окситоцин, и моноаминоксидазы, разрушающей серотонин и катехоламины, обладают специфическим тономоторным действием на миометрий (И. Я. Беккерман, 1955; Л. В. Тимошенко, 1958, 1965; Н. С. Бакшеев, 1970). У беременных женщин с высокой экскрецией эстрогенов роды наступают своевременно (Mil и соавт., 1969). При гипоэстрогении различной этиологии нередко наблюдается перенашивание беременности (Kobilkowa, 1969).

Pinto (1967) установил, что эстрадиол обеспечивает формирование нижнего сегмента матки во время беременности, созревание шейки матки к началу родов и повышает чувствительность мышцы матки к окситоцину. Эстрогены усиливают синтез кате-

холаминов, активируют холинергическую систему (Lauritzen, 1965). Имеются сообщения о существовании в матке специфических рецепторов, взаимодействующих с эстрадиолом.

Вопросы гормональной регуляции сократительной деятельности матки начали разрабатываться сравнительно недавно, после того как были внедрены в клинику новые методы исследования содержания в крови гормонов стероидной и белковой природы.

И. А. Мануилова и Э. Р. Баграмян (1971) при нормальных родах на фоне развития схваток вплоть до полного раскрытия шейки матки наблюдали в плазме крови высокой содержание эстрогенов, особенно эстрона и эстриола. После изгнания плода резко падает концентрация эстриола и в меньшей степени эстрадиола. Во время родов, осложненных слабостью родовой деятельности, в крови наблюдается относительно низкий уровень всех фракций эстрогенов.

У женщин с поздним началом менструаций, удлиненными, укороченными и нерегулярными менструальными циклами имеется выраженная недостаточность половых гормонов (в особенности эстрогенов), часто встречаются признаки инфантилизма половых органов, а при наступлении беременности нередко наблюдаются выкидыши. Клиническая практика показывает, что у них, как правило, в родах развивается слабость родовой деятельности. Таким образом, гипоэстрогенный фон в организме беременной может приводить не только к выкидышам, но и к развитию слабости родовой деятельности.

И. А. Мануилова с соавторами (1971) изучили фракции эстрогенных гормонов в сыворотке крови (секреция их) при нормальных родах и осложненных слабостью родовой деятельности. К сроку нормальных родов наблюдается изменение соотношения отдельных фракций гормонов: увеличение содержания в крови активных фракций — эстрона и эстрадиола. Во время родов, осложненных слабостью родовой деятельности, в крови наблюдается снижение уровня всех фракций эстрогенов. Таким образом, слабость родовой деятельности протекает на фоне гипоэстрогении рожениц. Высокая концентрация эстрогенов в крови в первый период нормальных родов свидетельствует о важной роли этих гормонов в развитии родовой деятельности.

В. Г. Орловой и Т. П. Бархатовой (1973) выявлена определенная зависимость уровня эстрогенов от характера родовой деятельности. У беременных женщин на фоне низкой экскреции эстриола при надпочечниковой недостаточности роды часто осложняются слабостью родовой деятельности.

В настоящее время установлено, что эстриол наряду с эстрадиолом принимает активное участие в подготовке (созре-

вании) нервно-мышечного аппарата матки к родам. Период изгнания в норме характеризуется наивысшим накоплением всех фракций эстрогенных гормонов в сыворотке крови (И. А. Мауилова, 1971).

Т. И. Литвиновой с соавторами (1960) установлено, что нарастание суммы фракций эстрогенов при нормальных родах или их падение при слабости родовой деятельности в большинстве случаев происходит за счет эстрадиола.

Однако вопрос о влиянии эстрогенов на мышцу матки не изучен. Е. Т. Михайленко (1974) установил комплексное влияние эстрогенов и биологически активных веществ на миометрий.

Е. Т. Михайленко (1974) также показано влияние эстрогенных гормонов на синтез актомиозина, активность АТФ-азы и ацетилхолинэстеразы, а также влияние их на некоторые другие биоэнергетические звенья (макроэрги и электролитный состав) и некоторые гистохимические показатели в мышце матки (ДНК, РНК, гликоген, углеводсодержащие белковые вещества и т. д.). Все вышеперечисленные вещества играют немаловажную роль в обеспечении достаточной сократительной способности матки в родах.

Н. Л. Гармашева (1966) отметила, что синтетический препарат эстрогенного действия — сигетин — усиливает кровоток в матке и через матку, а также через материнскую часть плаценты, повышает активность маточных сокращений.

Клиническая практика свидетельствует о целесообразности назначения за 5—7 дней до родов эстрогенных гормонов женщинам с повышенным риском развития слабости родовой деятельности. Введение эстрогенных гормонов накануне родов в этих случаях значительно снизило процент первичной слабости родовой деятельности, оперативных родоразрешений и маточных кровотечений (Е. Т. Михайленко, 1974, 1978).

Необходимо отметить, что при недостаточной продукции эстрогенов во время беременности и в родах в организме роженицы в результате повышенной активности ацетилхолинэстеразы и окситоциназы разрушается ацетилхолин и окситоцин, что и обуславливает наряду с другими факторами развитие первичной слабости родовой деятельности.

Механизм действия эстрогенных гормонов на миометрий во время беременности и в родах сложный и мало изучен. Большая часть исследований посвящена изучению влияния эстрогенных гормонов на биоэлектрические свойства клеток миометрия. Csaro (1959), Marshall (1962) с помощью внутриклеточных электродов регистрировали мембранный потенциал на изолированных полосках мускулатуры матки крольчихи. Эстрадиол, который

вводили внутримышечно в течение 3—10 дней крольчихам, понижал мембранный потенциал до 43—48 мВ.

Эстрогены влияют на изменения электролитных соотношений в мышце матки путем изменения проницаемости клеточной мембраны для кальция, калия и натрия. Они увеличивают количество ионов калия внутри клетки ($K : Na = 5 : 3$), в результате чего изменяется мембранный потенциал покоя и увеличивается чувствительность клеток миометрия к раздражению (Lesinski и соавт., 1963).

В процессе развития беременности прогестерон способствует росту и развитию миометрия, снижает его тонус и возбудимость, способствует его растяжению. Во время беременности он продуцируется желтым телом яичника и плацентой.

На протяжении последних 20 лет при изучении этиологии и патогенеза нарушений сократительной функции матки в родах большое внимание уделяется теории прогестеронового блока (Csapo, 1960). Сущность ее заключается в следующем. Конечным эффекторным звеном сложной регуляторной функции миометрия является мышечная клетка. Важнейшее физиологическое свойство гладкомышечных клеток — способность их к автономной контрактильной активности и автоматической выработке импульсов для периодических сокращений.

Регуляция электрофизиологических процессов в миометрии в отличие от всех других мышечных органов осуществляется действием половых гормонов (Jung, 1959; Knifton, 1967). Наблюдаемое при беременности снижение спонтанной активности матки наступает вследствие того, что гормон желтого тела вызывает гиперполяризацию мембран клеток миометрия. Повышение потенциала покоя клеток беременной матки обусловлено изменением отношения внутри- и внеклеточного содержания ионов калия и натрия.

Дальнейшие исследования обнаружили, что клетки миометрия, расположенные над плацентарным участком, обладают более высоким мембранным потенциалом, чем клетки внеплацентарных участков матки (Csapo, 1960). По данным Jung (1965), мембранный потенциал в месте прикрепления плаценты — 67,3 мВ, на противоположной стороне — 54,7 мВ. Эти данные привели к предположению о том, что плацента оказывает местное прогестероновое действие на миометрий в виде так называемого прогестеронового блока. Под влиянием прогестерона потенциал покоя клеток миометрия увеличивается на 10—15 мВ, уменьшается частота, амплитуда и регулярность потенциалов действия; спонтанная активность миометрия снижается и становится нерегулярной (Marshall, 1959; Csapo, 1961).

В настоящее время клиницистами теория прогестеронового блока подвергается критической оценке.

О существовании прогестеронового блока в матке говорят следующие факты. При повышенной возбудимости матки (угроза прерывания беременности) введение прогестерона блокирует спонтанную возбудимость ее. Введение прогестерона непосредственно в миометрий тормозит сокращение матки (Coutino и соавт., 1968). Концентрация прогестерона в области прикрепления плаценты выше, чем в остальных участках матки (Wiest, 1969). Выявлена закономерность между активностью родовой деятельности, длительностью родов и величиной, а также расположением плаценты (Н. И. Романовская, 1970). Расположение плаценты в области дна матки (месте нахождения водителей ритма маточного сокращения), как правило, сопровождается затяжным течением родовой деятельности, а расположение ее в области нижнего сегмента — первичной слабостью родовой деятельности. Чем больше плацента, тем чаще встречаются слабость родовой деятельности и послеродовые гипотонические маточные кровотечения. В процессе нормальной родовой деятельности уровень прогестерона в крови снижается от 148 (первый период родов) до 105 нг/мл (второй период родов) (И. А. Мануилова и Э. Р. Баграмян, 1971). В послеродовый период концентрация прогестерона резко снижается до 84 нг/мл. При слабости родовой деятельности содержание прогестерона в крови значительно больше (200 нг/мл) по сравнению с нормальными родами. Такая же закономерность выявляется и в послеродовый период (148 нг/мл). Таким образом, роль прогестерона в патогенезе первичной слабости родовой деятельности очевидна.

Из плацентарных гормонов в настоящее время наиболее изучены хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген (соматомаммотропин). Хорионический гонадотропин появляется в крови матери сразу после имплантации плодного яйца, вырабатывается ворсинами хориона, по химическому строению сходен с лютеинизирующим гормоном гипофиза. Уровень хорионического гонадотропина при беременности быстро возрастает и достигает максимального значения в конце срока формирования плаценты (13—14 нед беременности). Во втором триместре беременности количество его незначительно снижается с последующим его подъемом вплоть до 37—38 нед беременности. За 2 нед до родов и особенно накануне их экскреция гонадотропина резко снижается и в родах она минимальная. Высокие показатели содержания хорионического гонадотропина в организме беременной накануне родов могут указывать на развитие слабости родовой деятельности. Низкие показатели его в динамике беремен-

ности свидетельствуют о патологических изменениях в плаценте, связанных с дистрофическими процессами в ней, что нередко приводит к выкидышам или внутриутробной гибели плода. После родов уровень гормона резко снижается и он полностью исчезает из организма через 2 нед после прерывания беременности или родов.

Плацентарный лактоген является полипептидом с высокой относительно молекулярной массой, продуцируется клетками синцитиотрофобласта, обладает маммотропной и слабой соматотропной активностью. Его содержание в плазме крови отражает функцию плаценты и лишь косвенно позволяет судить о состоянии плода. Гормон можно определить в крови с 5-й недели беременности. Его содержание возрастает до 36-й недели беременности (6—8 мкг/мл), затем остается примерно на одном и том же уровне до родов. После родов он быстро исчезает из крови. При высоких показателях лактогена в крови беременных накануне родов и в родах обычно наблюдается первичная слабость родовой деятельности. Диагностическое значение имеет определение уровня лактогена в динамике. При концентрации его на уровне нижней границы нормы возникают преждевременное прерывание беременности или внутриутробная гипотрофия, или смерть плода.

Для выявления недостаточности функции плаценты содержание плацентарного лактогена следует сопоставить с данными экскреции эстриола и хорионического гонадотропина. Обычно отмечается прямая коррелятивная связь.

РОЛЬ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД В РАЗВИТИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Околоплодные воды являются сложной и активной биологической средой, обеспечивающей нормальную внутриутробную жизнедеятельность плода. В продукции околоплодных вод участвуют децидуальная ткань и эпителий амниотической оболочки. Однако до настоящего времени нет единого мнения о происхождении околоплодных вод. Некоторые авторы считают процесс образования околоплодных вод пассивным (И. А. Цетнер, 1973), другие — активным (А. Н. Сазанский, 1958; Н. С. Бакшеев и А. А. Лакатош, 1968, и др.). Niklisek (1972), проводя микроскопию околоплодных вод, показал наличие в них эпителия кожи, слизистых мочевых путей и амниона. Pitkin и соавторы (1968), вводя меченое радиоактивное вещество в плодовый кровоток обезьян, обнаружили его в околоплодных водах, тогда как подобные опыты с мертвым плодом показали, что радиоактивное вещество в околоплодную среду не поступает. Жизнедеятельность внутриутробного плода обуславливает накопление околоплодных вод через выделительные системы (почки, кожа, легкие), пупочный канатик, плацентарные сосуды и эпителий амниотической оболочки.

Околоплодные воды постоянно обновляются и за период от 2—3 ч до 5 сут полностью меняются (Напон, 1957). По данным Gitlin и соавторов (1972), вода и содержащиеся в ней вещества обмениваются с различной скоростью. Опыты с меченой водой показали, что вода обменивается в 5 раз быстрее, чем натрий (Harbert, 1968; Mandelbaum, Evans 1969). Из материнского организма через маточно-плацентарную систему вода поступает по сосудам пупочного канатика к плоду, а через почки, кожу, эмбриональные легкие, пупочные сосуды — в околоплодное пространство, образуя внешнюю его среду. Посредством амниотической оболочки обменная вода вновь поступает в материнский организм. При внутриутробной гибели плода прекращается накопление и обмен околоплодных вод с материнским организмом. Количество вод зависит от срока беременности. Так, при 8-недельной беременности они составляют 2,5 мл, в 18 нед — 400 мл

(Helson, 1972), максимальное их количество наблюдается в 38 нед беременности и составляет 1000 мл с последующим уменьшением на 145 мл в течение каждой недели до родов (Elliot и соавт., 1961). К концу беременности количество околоплодных вод, по данным многих авторов, различно: от 500 до 1500 мл, а по данным А. Н. Подолякина (1972), — 568 ± 49 мл у первородящих и 808 ± 93 мл у повторнородящих.

В ранние сроки беременности околоплодные воды прозрачные, бесцветные. В дальнейшем они приобретают слегка желтоватый оттенок, становятся мутноватыми за счет накопления эпителиальных клеток кожи плода, слизистых мочевых путей, легких и амниона, комочков жира, волосков и продуктов обмена белков, кислот и солей. При попадании в околоплодные воды мекония, что нередко наблюдается при внутриутробной гипоксии, воды приобретают зеленоватую окраску. Иногда при переносимой беременности воды могут быть зеленовато-коричневого цвета, а при Rh-конфликте между матерью и плодом — желтого.

Удельный вес околоплодных вод накануне родов колеблется от 1,10 до 1,03 (Mandelbaum и соавт., 1969), вязкость по Освальду 1,10—1,26, поверхностное натяжение 46,3—50,6 дин/см, электропроводность 0,0103—0,0145 см/Ом⁻¹.

В различные сроки беременности (от 8 до 40 нед) в околоплодных водах минеральных веществ содержится 0,71%, натрия хлорида — от 0,050 до 0,126%, сернокислого магния — от 0,01898 до 0,03306%, калия хлорида — от 0,010 до 0,07%, двууглекислого кальция — от 0,49 до 1,56%, окиси железа — от 0,001 до 0,29%, фосфорных ангидраз — от 0,00003 до 0,2198%, воды — от 94,33 до 98,86% (А. А. Лакатош, 1968). Накануне родов в околоплодных водах содержится 175,3 мг% натрия, 27 мг% калия, 368 мг% хлора, 2,46 мг% фосфора (Foutana, 1959), $7,1 \pm 1,9$ мг% кальция (Ishizawa и соавт., 1958), 622 ± 63 мг% хлоридов (А. М. Сазанский, 1961). Общий белок в околоплодных водах варьирует от 200 до 980 мг% (Н. С. Бакшеев, 1966; Gueenat, 1973, и др.). Белковые фракции содержатся в следующем количестве: альбумины — 59,7%, глобулины — 40,3%, α_1 -глобулины — 6,2%, α_2 -глобулины — 4,6%, β -глобулины — 11,7%, γ -глобулины — 8,8% (Abbas, Tovey, 1960).

В. И. Грищенко и соавторы (1972) отмечают снижение общего белка в околоплодных водах во второй половине беременности. Общее содержание белков в околоплодных водах накануне родов в 20—40 раз меньше, чем в сыворотке крови матери и плода (Palliez и соавт., 1954, 1957; Pozzi, 1958). К концу беременности концентрация аминокислот в сыворотке материнской крови выше, чем в околоплодных водах (Reid и соавт., 1971).

По данным Ruoslant (1972), содержание α -протеина снижается с 2600 в 37 нед беременности до 185 нг/мл в конце беременности (40 нед).

Исследование фосфолипидов, и в частности соотношение активной фракции фосфатидилхолина (лецитина) к сфингомиелину, свидетельствует о степени зрелости эпителия альвеол легочной ткани (Gluck и соавт., 1971). При соотношении лецитина к сфингомиелину, равном 2, масса плода превышает 2500 г, а в эпителии альвеол плода содержится достаточное количество лецитина (наиболее активной фракции сурфактанта, ответственного за функциональное состояние расправленных альвеол). При более низком соотношении их наблюдается недостаточное содержание в эпителии альвеол легкого плода поверхностных фосфолипидов сурфактанта, что приводит к функциональной неполноценности легких в связи с наличием в них гиалиновых мембран. Известно, что лактат и пируват являются недоокисленными метаболитами углеводного обмена и в околоплодных водах косвенно могут отражать метаболические процессы плода. В конце беременности при нормальном состоянии и развитии плода в околоплодных водах содержится лактата от 34,8 до 60—80 мг%, пирувата — от 1,06 до 1,4 мг% (Meinscki и соавт., 1973). При нормальных родах в околоплодной жидкости выявляется от 3,8 до 6,9 мг% глюкозы (Kittrich, 1971).

Sehreiner (1964) отмечал в динамике беременности снижение рН околоплодных вод с 7,12 (8—12 нед) до 7,04 (40 нед). При этом соответственно стандартные бикарбонаты снижаются с 16,7 до 13,6 мэкв/л, а рСО₂ возрастает с 50,9 до 57,3 мм рт. ст.

Zusrap и соавторы (1970) накануне родов в околоплодных водах выявили катехоламины: 0,92 мкг/л адреналина и 3,02 мг/л норадреналина. А. Т. Уваров (1972) исследовал околоплодные воды на наличие серотонина в разные сроки беременности: в 25—26 нед беременности содержится 0,35 мкг/мл его, а в 40 нед — 1,34 мкг/мл. Параллельно увеличению срока беременности возрастает и концентрация простагландинов в околоплодных водах. Slunsky (1961) установил, что околоплодные воды содержат 4,85 г% гистаминов.

Jounglai и соавторы (1971) отметили в околоплодных водах наличие прогестерона, содержание которого снижалось к концу беременности — от 62 (14—15 нед) до 29 нг/мл (40 нед). В околоплодной среде к концу беременности содержится 0,38 МЕ/мл хорионического гонадотропина и 0,54 МЕ/мл плацентарного лактогена (Gaosiynani, 1972). При развитии беременности в амниотической жидкости увеличивается содержание эстриола с 374 до

1696 мкг/л (Montserrat, 1972) и суммарных эстрогенов с 1,59 (14—15 нед) до 4,06 нг/мл (в конце беременности).

Janniruberto (1959) определил в околоплодной жидкости 0,130 мг/л 17-оксигидрокортикостерона, 14,1 мкг% 11-оксикортикостероидов.

В околоплодных водах содержатся ферменты: альдолаза, де-гидрогеназа молочной кислоты, фосфорибизомераза, фосфогексоизомераза, глутаминовая трансминаза, щавелевоуксусная кислота. Активность ферментов в течение беременности и в родах меняется. Так, к концу беременности она составляет для лактатдегидрогеназы 204 ед., а в родах — 356 ед., щелочной фосфатазы соответственно — 10 и 20 ед.

При резус-конфликте в околоплодную среду проникают пигменты распада плодовых эритроцитов. По абсорбции в монохроматическом свете (450—460 мкм) можно определить наличие билирубина и оптическую плотность его ($P < 0,01$) в околоплодных водах. При нормальной беременности билирубина содержится в околоплодной среде 0,011 мг%, а при резус-конфликтной ситуации — 0,210 мг%.

Околоплодные воды обладают бактерицидным действием (И. П. Бесноватый, 1967). Они содержат различные антитела (Л. С. Волкова, 1967, 1970), обеспечивающие нейтрализацию вредных для организма плода факторов (Н. К. Бловкина и соавт., 1973).

Установление в клетках околоплодных вод полового хроматина — телец Барра — в 40—50% случаев дает возможность определить женский пол плода, в 1—2% — мужской пол. Культивирование клеток околоплодных вод позволило проводить хромосомный анализ (Gregson, 1970). Пренатальное определение хромосомных aberrаций помогает диагностировать нарушение метаболизма плода (О. Б. Святкина, 1973), развитие различных повреждений и уродств его.

При гипоксии плода изменяется кислотно-щелочное равновесие околоплодной среды: рН падает ниже 7,16, рО₂ — ниже 61,6 мм рт. ст., рСО₂ повышается выше 37—38 мм рт. ст., лактат увеличивается выше 65 мг%; сиаловая кислота — выше 4 мг%, лецитин понижается до 0,3 л, эстриол увеличивается до 100 мг/л, резко возрастает активность ферментов — лактатдегидрогеназы, бета-глюкуронидазы, щелочной фосфатазы.

При гемолитической болезни плода наблюдается резко выраженный смешанный ацидоз околоплодных вод. Некоторые показатели, полученные при анализе околоплодных вод, могут свидетельствовать о зрелости плода и доношенной беременности. Так, уменьшение оптической плотности с 0,01 до 0, общего

белка — до 111,15 мг%, преальбуминов — до 0,6—0,8%, фетопротеина — до 180 нг/мл, повышение активности щелочной фосфатазы выше 10 ед. (до 20 ед.), увеличение креатинина с 1,8 до 2 мг%, пирувата — до 0,97 мг%, лактата — до 6,76 мг%, содержания клеток сальных желез — до 45%, полигональных клеток диаметром 30—35 мк — до 50%, уровня мочевины — с 24 (в ранние сроки) до 36 мг%, мочевой кислоты — выше 8 мг%, эстриола — до 680 мкг/л, отношение липидов (лецитина) к сфингомиелину, близкое к 2, свидетельствуют о зрелости плода и возможности наступления родов.

Диагностическое значение некоторых компонентов околоплодных вод. Увеличение содержания *билирубина* в околоплодных водах происходит при гемолитической болезни плода. О степени ее тяжести позволяет судить определение оптической плотности билирубина спектрофотометрическим методом при длине волны 350—700 нм. Особое внимание обращают на оптическую плотность билирубина при длине волны 450 нм (билирубиновый пик).

Фосфолипиды являются основой сурфактанта, продуцируемого клетками альвеол легких плода. По мере созревания легких содержание фосфолипидов в водах увеличивается. С 34-й по 37-ю неделю беременности особенно резко повышается количество лецитина. Концентрация сфингомиелина до родов остается на одном и том же уровне. Фосфолипиды определяют с целью установления степени зрелости легких плода при решении вопроса о досрочном родоразрешении. В качестве ориентировочной пробы применяют тест Клементса. Берут несколько разведений околоплодных вод (чаще 3) и смешивают их с этанолом (этиловым спиртом). При достаточном количестве фосфолипидов в околоплодных водах во время встряхивания пробирок со смесью на поверхности образуются кольца из пузырьков («пенный» тест). В случае зрелых легких пузырьки образуются во всех пробирках. При отрицательном тесте Клементса в водах определяют отношение лецитин/сфингомиелин. Значение более 2 свидетельствует о зрелости легких: 1,5—1,99 является пограничным, ниже 1,49 характерно для незрелых легких плода. При рождении ребенка с незрелыми легкими у него часто развивается синдром гиалиновых мембран, сопровождающийся респираторной недостаточностью.

Креатинин определяют для установления степени зрелости плода. В конце беременности его содержание колеблется от 0,0075 до 0,034 г/л. Концентрация 0,015—0,02 г/л в 90% случаев соответствует зрелому плоду массой более 2500 г.

Содержание *глюкозы* позволяет судить о функции печени плода. При сроке беременности 35—40 нед концентрация глюкозы составляет около 0,22 г/л. Перенашивание беременности сопровождается ее снижением до 0,1—0,06 г/л. При тяжелых формах гемолитической болезни плода уровень глюкозы достигает 0,3 г/л и более.

При нормальной беременности содержание *белка* колеблется от 1,6 до 3,5 г/л. Концентрация его увеличивается при гемолитической болезни и внутриутробной гибели плода, анэнцефалии и других аномалиях развития.

В околоплодных водах в конце беременности содержание *мочевины* равно 0,34 г/л. Оно значительно повышается при перенашивании и токсикозах беременных (нефропатия).

Цитологическое исследование амниотической жидкости. Различают большие эозинофильные, большие базофильные, маленькие круглые базофильные и полигональные эозинофильные клетки. Последние появляются после 37 нед беременности. Обнаружение безъядерных клеток плоского эпителия свидетельствует о доношенной беременности. При окраске сульфатом нильского синего выявляются два типа клеток: со светло-голубой цитоплазмой и безъядерные, окрашенные в оранжевый цвет. Для определения зрелости плода подсчитывают 500 клеток и среди них вычисляют процент оранжевых. Если последних менее 1%, срок беременности меньше 34 нед, от 1 до 10% — срок 34—38 нед, от 10 до 50% — срок 38—40 нед, более 50% — срок больше 40 нед.

Определение полового хроматина и кариологический анализ. Достижением последних лет является антенатальная диагностика некоторых пороков развития плода. На основании биохимического исследования околоплодных вод уже при беременности сроком 16—18 нед можно диагностировать не только пол плода, но и ряд хромосомных и генных заболеваний. Амниоцентез производят трансабдоминально или трансвагинально, получают 15—20 мл вод. Исследование производят непосредственно в плодных водах или же в клетках плода и амниотического эпителия после культивации. Если риск появления хромосомных аномалий велик, показано определение кариотипа внутриутробного плода с помощью культивирования его клеток и амниотического эпителия. Антенатальное определение кариотипа плода показано в тех случаях, когда в семье рождались дети с болезнью Дауна.

Для диагностики состояния плода по показаниям определяют титр антител при изосерологической несовместимости, кислотно-щелочное состояние, концентрацию аминокислот, эстриола и другие показатели. В околоплодные воды можно вводить смесь

аминокислот, глюкозу, витамины с целью лечения гипотрофии плода и коррекции его массы. Для прерывания беременности в околоплодные воды вводят гипертонические растворы поваренной соли или глюкозы, а также простагландины $F_{2\alpha}$, E_1 или серотонин. По количеству и цвету околоплодных вод можно судить о характере родовой деятельности. При водах желтого цвета или окрашенных меконием часто наблюдается первичная слабость родовой деятельности. При этом страдает также и плод.

Таким образом, околоплодные воды играют большую роль в развитии беременности, состоянии внутриутробного плода и течении родовой деятельности. Преждевременное или раннее их излитие в родах сопровождается нарушением сократительной функции матки, возникновением инфекции в родовых путях, что приводит к увеличению случаев перинатальной патологии и смертности.

РОЛЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЭПИФИЗА В РАЗВИТИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Родовой акт как сложный биологический процесс связан с многими звеньями физиологических и биохимических реакций в организме матери и плода. Регуляция сократительной деятельности матки в организме беременной женщины осуществляется нервными и гуморальными путями. В основе развития родовой деятельности наряду с другими факторами лежит сложный безусловный цепной рефлекс. Рефлекторная деятельность матки начинается с рецепторов матки. При этом значительную роль играют импульсы, исходящие из фетоплацентарного комплекса. По мнению Н. Л. Гармашевой (1952), матка представляет собой огромное рецептивное поле, которым материнский организм обращен к плоду. При этом хемо-, баро-, термо- и механорецепторы матки, воспринимая раздражения от плодного яйца и плода, играют большую роль в корригировании функции материнского организма. При изменении информации, идущей от плода, в материнском организме наблюдаются рефлекторные изменения тонуса и моторики матки (Н. Л. Гармашева, 1952; В. Г. Филимонов, 1973).

Матка иннервируется симпатическими (адренергическими) и парасимпатическими (холинергическими) нервами. При этом выраженность рефлекторных реакций во многом зависит от воздействия на нервную систему нейрогуморальных и гормональных факторов. При беременности, как правило, преобладает активность симпатической нервной системы с выделением в гуморальную среду адреналина, а в родах — активность парасимпатической нервной системы, то есть повышается активность холинергической системы с выделением в гуморальную среду роженицы ацетилхолина. При этом миометрий на действие ацетилхолина реагирует ритмичным сокращением, которое характеризует нормальную родовую деятельность. Однако необходимо помнить, что чрезмерные дозы ацетилхолина в крови угнетают родовую деятельность.

Мы, как и многие другие авторы, согласны с мнением некоторых исследователей о том, что наступление беременности и

родов возможно при отсутствии связи матки с центральной нервной системой и что последняя играет определенную роль в регуляции родового акта. Известны случаи развития беременности и родов у женщин с перерывом спинного мозга. Однако перерезка вегетативных нервных путей не полностью лишает матку связей с ЦНС через гуморальную систему (В. Н. Марголин, 1967).

Необходимо помнить, что непосредственная регуляция трофических процессов в миометрии осуществляется нервными структурами и гуморальными факторами, которые в целостном организме подчинены регуляции ЦНС. В настоящее время имеются многочисленные данные о зависимости течения беременности и родов от функционального состояния ЦНС. По мнению И. И. Яковлева (1957), функциональные нарушения в деятельности нервной системы, начиная от коры головного мозга до рецепторного аппарата матки включительно, могут привести к развитию аномалий сократительной деятельности матки. Известно, что у женщин в первую треть беременности (12 нед) отмечается резкое повышение возбудимости коры головного мозга, затем она значительно снижается и держится на одинаковом уровне до 38 нед беременности. За 2 нед до родов возбудимость головного мозга вновь резко понижается и держится на таком уровне до начала их.

Резкое понижение возбудимости головного мозга в конце беременности, по данным некоторых авторов, является непосредственной причиной начала и развития родов, так как, согласно закону И. М. Сеченова, понижение возбудимости некоторых отделов головного мозга сопровождается повышением возбудимости спинного мозга и соответственно повышением ряда спинномозговых рефлексов, имеющих большое значение в осуществлении родового акта.

В процессе беременности в коре головного мозга формируется гестационная доминанта, или доминанта беременности (И. А. Аршавский, 1957).

Во время беременности афферентная импульсация, поступающая в ЦНС от интерорецепторов матки, плода, желез внутренней секреции и других органов, подкрепляет и усиливает очаг гестационной доминанты, который сопряженно тормозит реакции организма на любую индифферентную постороннюю импульсацию, обеспечивая нормальное развитие эмбриона и плода.

Как показали исследования Е. Ф. Крыжановской, Н. Л. Гармашевой (1952), афферентная импульсация от плода проходит через рецепторы матки по подчревному и тазовому нервам, связанным с корой головного мозга. В конце беременности (после

окончания цикла развития плода) в коре головного мозга формируется доминанта родов. По мнению И. В. Орлова (1961), доминанта родов является не только механизмом защиты мозга от избытка посторонней афферентации (информации), но и пусковым механизмом к началу родовой деятельности. По мнению Н. Л. Гармашевой (1952) и И. И. Яковлева (1957), акт родов протекает при наличии сформированной родовой доминанты, объединяющей в динамическую систему как высшие нервные центры, так и исполнительные органы. При этом на первый план выступают рефлексы, обеспечивающие течение родового процесса, при одновременном торможении других рефлексов, не имеющих в данное время решающего значения.

Указанные выше положения были подтверждены Л. И. Лебедевой (1968), исследовавшей биоэлектрическую активность мозга у женщин в момент родовой деятельности. Для нормальных родов характерно образование единой для обоих полушарий корковой структуры с сильными связями. Считают, что в целостном организме ведущее значение в нейрогуморальной регуляции функционального состояния матки, включая родовую деятельность, имеют гипоталамус и структуры лимбической системы, в первую очередь миндалевидные ядра и корковые образования в височных долях больших полушарий (И. В. Орлов, 1963; И. И. Усоскин, 1968; Р. С. Орлов, 1969). Таким образом, центральная нервная система осуществляет высшую и тонкую регуляцию родового акта.

Любые изменения функционального или морфологического характера ЦНС при беременности и в родах могут быть причиной нарушений сократительной деятельности матки в момент родовой деятельности. В клинической практике известны случаи, когда страх, болевые факторы, чрезмерное психическое напряжение, различные конфликтные ситуации в родильном зале могут явиться причиной слабости родовой деятельности.

Как показали наши исследования, в динамике беременности в миометрии происходит новообразование и разрастание рецепторов миометрия и числа афферентных и эфферентных нервных структур. При этом наряду с увеличением их числа наблюдаются утолщение, варикозное расширение, извилистость нервных проводников и их гипераргентофилия; появление новых видов претерминалей и терминалей, а также рецепторов, охватывающих значительные группы клеток миометрия и группы мышечных волокон и пучков.

Нервные рецепторы имеют форму кустиков, сложных неинкапсулированных клубочков, нервных сплетений, петли, гусиной ножки. Выявляются гипераргентофильные полигональные и

мультиполярные нервные клетки. Рецепторные зоны особенно развиты вокруг сосудов за счет сосудисто-тканевых рецепторов, участвующих в регуляции обменных процессов. В этих местах выявляется рассыпной тип терминалей. Характерной особенностью нервных структур миометрия при беременности является их варикозность и коллатеральный рост, извилистость претерминалей и терминалей, что способствует увеличению воспринимающей поверхности нервных структур. Нервные волокна, подходя к сосудам, образуют булавовидные утолщения (окончания), проникая затем в адвентицию и мышечную оболочку сосудов.

За 2 нед до родов и особенно накануне их в связи с изменением гормональных соотношений в организме беременной и роженицы (резкое увеличение продукции эстрогенных гормонов и снижение продукции прогестерона, хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена) и полным биологическим созреванием нервно-мышечного аппарата матки наблюдается частичная физиологическая «деннервация» излишков чувствительных нервных элементов, развившихся в динамике беременности. Избавление матки от значительного количества воспринимающих боль нервных структур в биологическом аспекте целесообразно, так как это ограждает роженицу от восприятия многих болевых факторов, обусловленных родовым процессом. В противном случае роды протекают с чрезвычайно сильной болью, что приводит к разному рода осложнениям. Физиологическая частичная деннервация нервных структур, выявленная нами (Е. Т. Михайленко, 1968) накануне родов, характеризовалась реактивными изменениями в отдельных нервных терминалиях и нервных волокнах с явлениями дегенерации в виде дисхромии, вакуолизации и зернистого распада отдельных нервных образований.

При слабости родовой деятельности мы выявили процессы патологической деннервации нервных структур. Излишняя патологическая деннервация нарушает реципрокные взаимоотношения между телом и шейкой матки, что приводит к первичной слабости родовой деятельности или к дискоординации родового акта. Патологическая деннервация имеет прямую связь с гиперпродукцией прогестерона и, как правило, сопровождается переносимую беременность и различного рода дистрофические процессы в миометрии при капилляротоксикозах (нефропатия), поражение инфекцией и т. д.

В матке выявлены механорецепторы, воспринимающие раздражения механического порядка; барорецепторы, реагирующие на изменение внутриматочного давления и на сдавление миомет-

рия при сокращениях (схватки и потуги); хеморецепторы, воспринимающие раздражения химических веществ гуморальной системы матки; терморецепторы, реагирующие на изменение температурного режима в матке (миометрии). Все они являются связывающим звеном между материнским организмом и фетоплацентарным комплексом. Через данные рецепторы мать реагирует (учащение пульса и дыхания, общее недомогание и беспокойство) на патологическое состояние внутриутробного плода и, наоборот, плод реагирует на патологическое состояние матери (учащение или замедление сердцебиения и движения плода).

В осуществлении моторной функции матки в родах большое значение имеют медиаторные и гормональные рецепторы: α - и β -адренорецепторы, серотонинорецепторы, м-холинорецепторы, гистаминорецепторы, окситоцино-, простагландино- и кининорецепторы; гормонорецепторы — эстрогено-, прогестероно- и кортикостероидорецепторы. Через них происходит гуморальная и нервная регуляция сократительной деятельности матки в родах. Только β -адренорецепторы, находясь в состоянии возбуждения, выполняют функцию торможения сократительной деятельности матки. Все другие медиаторные рецепторы в состоянии возбуждения стимулируют моторную деятельность матки; сократительный процесс (возбудимость, сократимость и реактивность к биологически активным веществам — окситоцину, серотонину, простагландинам, ацетилхолину, катехоламинам, кининам, гистамину и др.).

Окситоцин, адреналин, норадреналин, простагландины и кинины оказывают возбуждающее влияние на двигательную деятельность матки через α -адренорецепторы, стимулируя их, и угнетают β -адренорецепторы. Серотонин, ацетилхолин и гистамин усиливают сократительную деятельность матки, возбуждая серотонино-, м-холино- и гистаминорецепторы.

Эпифиз (шишковидная железа, или шишковидное тело) эмбриологически развивается в виде эпителиального дивертикула верхней части межзачаточного мозга, имеет переднюю и заднюю доли. В 1958 г. А. В. Лернер показал, что эпифиз продуцирует мелатонин, что явилось основанием считать его железой внутренней секреции. Мелатонин образуется в результате метоксилирования серотонина. Мелатонин выделяется в кровяное русло, так как обнаружен в периферических сосудах и нервах. Меченый радиоактивными изотопами мелатонин обнаруживается в яичниках, гипоталамусе и гипофизе.

Большинство исследователей считают, что мелатонин обладает тормозным действием на половую сферу, функцию щитовидной железы и секрецию гипофизом гонадотропного и сомато-

тропного гормонов. Однако признается стимулирующее действие его на секрецию корой надпочечников альдостерона. Некоторые считают, что эпифиз секретирует гипогликемический фактор — пинеалин, а также участвует в регуляции минерального обмена (фосфора, кальция, калия, магния). Отмечается тесная взаимосвязь между эпифизом и вегетативными центрами межоточного мозга и гипофизом, которые вместе составляют единую систему, управляющую половыми железами и ростом организма. Гипоталамус рассматривается как место приложения антагонистических воздействий гипофиза и эпифиза.

Мелатониновая активность эпифиза меняется синхронно с изменением освещенности окружающей среды: она максимальна в полночь и минимальна в полдень. Это находит отражение в циклических суточных изменениях массы и функции половых желез. Многие считают, что главная функция эпифиза заключается в том, чтобы синхронизировать эндокринный аппарат в соответствии с изменением в освещенности в течение суток. Эпифиз регулирует также циклическую активность серотонина.

В литературе имеется много сведений о роли коры головного мозга, гипофиза, матки, плаценты и плода, а также нейрогуморальных факторов в развитии беременности и родов. Особенно в этом направлении изучена гипоталамическая область, и в частности гипофиз. Однако до последнего времени отсутствовали какие-либо сведения о роли эпифиза в развитии нормальной и перенесенной беременности, а также физиологических родов и слабости родовых сил.

Установлено, что синтез мелатонина в эпифизе осуществляется в процессе ацетилирования серотонина (Е. И. Чазов с соавт., 1974; Е. В. Науменко с соавт., 1975; Корин с соавт., 1960, 1961, и др.), а циклические изменения в уровне мелатонина связаны с более высокой интенсивностью его синтеза из серотонина ночью и более низкой — днем (Grai, 1963, 1964, 1966; Lynch, 1971, и др.); обнаружены конкурентные взаимоотношения серотонина и мелатонина (Fiske с соавт., 1968; Axelrod с соавт., 1969; Klein с соавт., 1970) в эпифизе, а возможно, и в других органах и тканях организма. Серотонин, как теперь известно, участвует в развитии и поддержании родовой деятельности. В. И. Грищенко (1976) и Д. И. Демиденко (1977) первыми в нашей стране изучили роль эпифиза в развитии беременности, при нормальных родах и слабости родовой деятельности. Проведенные исследования показали, что экскреция мелатонина с мочой, значительно повышенная при беременности 39—40 нед ($34,4 \pm 1,24$ мкг/сут) по сравнению со здоровыми небеременными женщинами ($6,3 \pm 0,28$ мкг/сут), за сутки до родов падает

($9,84 \pm 0,22$ мкг/сут, $P < 0,001$), а роды начинаются на фоне еще более низкой экскреции его с мочой. Когда родовой акт протекает нормально, экскреция мелатонина продолжает снижаться и минимум его экскреции выявлен к моменту начала наиболее продуктивной родовой деятельности — периоду изгнания.

При фракционном заборе мочи за сутки до родов у рожениц с физиологическими родами выявлен суточный ритм экскреции мелатонина с пиком экскреции в 3 ч ночи и минимумом в 15 ч.

В послеродовой период у всех родильниц наблюдалось статистически значимое увеличение экскреции мелатонина с мочой на 2-е ($8,4 \pm 0,21$ мкг/сут, $P < 0,001$) и 6-е сутки ($12,88 \pm 0,23$ мкг/сут, $P < 0,001$) по сравнению с соответствующим показателем у здоровых небеременных женщин.

У рожениц с упорной первичной слабостью родовой деятельности и вторичной слабостью родовых сил статистически достоверных различий в экскреции мелатонина в зависимости от времени суток не обнаружено. По мнению авторов, основной причиной этого является нарушение функции эпифиза в целом.

Во всех случаях слабости родовой деятельности отмечался значительно более высокий уровень экскреции мелатонина с мочой, чем у рожениц с нормальными родами, особенно в период раскрытия. Самое высокое содержание его в моче по сравнению с физиологическими родами наблюдалось в случаях упорной первичной слабости родовой деятельности. При усилении родовой деятельности медикаментозными средствами отмечалось резкое уменьшение продукции (экскреции) мелатонина, однако и при этом оно не достигало того уровня, который наблюдался у женщин с нормальным течением родов. Таким образом, по мере ослабления родовой деятельности экскреция мелатонина заметно возрастает, а при усилении изгоняющих сил наблюдалось снижение его содержания в моче.

Если роды осложнились слабостью изгоняющих сил, экскреция мелатонина с мочой через 2 ч после родового акта составила $7,24 \pm 0,31$ мкг/сут, а через 6 ч — $13,22 \pm 0,23$ мкг/сут, статистически не отличаясь от соответствующих показателей у родильниц с физиологическим течением родового акта.

На протяжении как физиологически протекающих родов, так и осложненных слабостью изгоняющих сил В. И. Грищенко, Д. И. Демиденко (1976, 1977) наблюдали два взаимно обусловленных и связанных процесса: при уменьшении экскреции мелатонина происходило увеличение содержания серотонина в крови и наоборот. Они полагают, что мелатонину принадлежит существенная роль в регуляции длительности беременности, начала родов, характера сократительной деятельности матки.

Большая концентрация его в организме способствует уменьшению продукции различных окситоических веществ, в частности серотонина. А при более низком содержании мелатонина отчетливо проявляет свои свойства серотонин, что отражается на характере родовой деятельности.

Предположение о значении мелатонина в осуществлении моторной функции матки в родах подтверждают данные, полученные авторами при слабости родовой деятельности, когда отмечался высокий уровень мелатонина при низком содержании серотонина.

Учитывая, что увеличение продукции мелатонина в родах может иметь патогенетическое значение при развитии слабости родовой деятельности, Д. И. Демиденко (1977) провел изучение влияния на сократительную деятельность матки при переносенной беременности мексамина — препарата, обладающего свойством проникать через гемато-энцефалический барьер и, как установлено в эксперименте (Д. И. Демиденко, Н. А. Щербина, 1977), снижать продукцию мелатонина в эпифизе. Мексамин назначался перорально по 50 мг 3 раза в день на фоне эстроген-глюкозо-витамино-кальциевого комплекса (ЭГВК) от 2 до 5 сут. Контрольную группу составили женщины с переносенной беременностью, родовозбуждение у которых вызывали путем создания ЭГВК-фона с последующим гормонально-медикаментозным возбуждением по схеме (без мексамина), принятой в клинике кафедры акушерства и гинекологии № 1 Харьковского медицинского института.

Исследования показали, что перед началом родовозбуждения экскреция мелатонина у беременных составляла $56,3 \pm 1,44$ мкг/сут. В процессе вызывания родовой деятельности экскреция его снижалась. Однако у беременных, получавших мексамин, по сравнению с женщинами контрольной группы она снижалась значительно быстрее и за сутки до родов достигала $11,2 \pm 0,47$ мкг/сут, почти приближаясь к аналогичному показателю ($9,84 \pm 0,22$ мкг/сут) при неосложненной беременности. В контрольной группе экскреция мелатонина с мочой накануне родов составила $23,3 \pm 0,95$ мкг/сут.

Назначение мексамина для вызывания родов сочетали с созданием ЭГВК-фона. В 32,1% случаев после создания ЭГВК-фона и приема одного мексамина развивалась регулярная родовая деятельность, в 67,8% — после назначения препарата и создания ЭГВК-фона применяли медикаментозно-гормональное возбуждение по схеме, принятой в клинике, после чего начались роды.

Во время применения мексамина проводилось тщательное

наблюдение за состоянием внутриутробного плода с использованием сведений о субъективных ощущениях беременных, за двигательной активностью плода, аускультации, записи фоно- и электрокардиографии, амниоскопии в динамике; при необходимости производили амниоцентез с исследованием амниотической жидкости.

Мексамин назначали при готовности шейки матки 3—5-й степени по М. В. Федоровой (1969) и отрицательном окситоциновом тесте (ОТ), который, как правило, превышал 0,04—0,06 ед. При достижении готовности шейки матки 1—2-й степени по М. В. Федоровой и ОТ меньше 0,04 ед. начинали гормонально-медикаментозное возбуждение родовой деятельности. Регулярная родовая деятельность развивалась еще до полного окончания применения схемы возбуждения родовой деятельности (В. И. Грищенко, 1976). При этом отмечалось уменьшение продолжительности родов у беременных, принимавших мексамин (8 ч 30 мин \pm 59 мин).

У рожениц, принимавших перед родами мексамин, отмечено статистически достоверное снижение ($P < 0,05$) кровопотери в послеродовый и ранний послеродовый периоды по сравнению с женщинами контрольной группы: соответственно 184 ± 14 и 242 ± 25 мл (Д. И. Демиденко, 1977). Предварительный прием мексамина, вызывая снижение продукции мелатонина, способствует сокращению времени родов, снижению процента несостоятельности изгоняющих сил. Л. С. Персианинов с соавторами (1975) считают, что к перенашиванию и к развитию слабости родовой деятельности приводят одни и те же причины.

Согласно мнению В. И. Грищенко и Д. И. Демиденко (1977), терапевтический эффект мексамина обуславливается его способностью уменьшать продукцию мелатонина в эпифизе. Тем самым он повышает в организме беременных и рожениц продукцию различных окситоических веществ, в частности серотонина. Мексамин обладает также некоторым серотониноподобным свойством в отношении усиления маточных сокращений.

РОЛЬ СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ ГРУПП И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РАЗВИТИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Одним из показателей, отражающих состояние организма матери и плода во время беременности и родов, является изменение белкового состава плазмы крови. Современные аналитические методы позволяют получить данные, согласно которым плазма содержит около тысячи различных белков. Наиболее простые белки плазмы — альбумины, глобулины и фибриноген — составляют значительное количество, а более сложные, например, гормоны, ферменты, которые часто выполняют регуляторную функцию, содержатся в плазме иногда в виде следов (М. Ф. Мержинский, Л. С. Черкасова, 1965).

Среди различных функциональных групп белковой молекулы наиболее активными являются *сульфгидрильные группы (SH)*, обладающие высокой реактивной способностью. Биологическое значение сульфгидрильных групп весьма разнообразно.

В настоящее время насчитывается свыше 100 так называемых тиоловых ферментов, активность которых определяется наличием в их молекуле сульфгидрильных групп (Ю. М. Торчинский, 1963, 1971; Вgame с соавт., 1970). Находясь в составе многих ферментов, сульфгидрильные группы оказывают существенное влияние на обмен белков, жиров и углеводов. С этим связано их участие в передаче нервных импульсов в процессе их клеточного деления, обезвреживании ряда токсических продуктов и защите ДНК клетки от воздействия вредных внешних факторов (Ю. М. Торчинский, 1977; Roots и соавт., 1972). По данным К. В. Савич и В. Я. Яковлева (1959), содержание SH-групп в клетках может отражать уровень обмена веществ в ней. Сущность реакционной способности SH-групп заключается в том, что они легко и обратимо окисляются в дисульфидные, более стабильные (S — S) группы, при этом изменяется свойство белковой молекулы (Б. И. Гольдштейн, 1955, 1959; Okada, 1972).

Экспериментальными работами Ф. П. Тринуса (1962), А. З. Урозаева (1968), М. Л. Тараховского (1974) показано участие сульфгидрильных групп в сократительной деятельности матки. Л. С. Персианинов с сотрудниками (1971) установили

гистохимическим методом снижение сульфгидрильных групп в мышце матки при слабости родовой деятельности.

Исследования А. А. Ходака (1976) показали, что в сыворотке венозной крови рожениц с нормальной родовой деятельностью уровень содержания свободных сульфгидрильных групп существенно не изменяется в процессе родов, снижаясь в послеродовой период. У рожениц со слабостью родовой деятельности отмечено низкое содержание свободных сульфгидрильных групп в период раскрытия, которое повышается под влиянием родостимуляции.

В сыворотке крови вены пуповины рожениц, детей, родившихся у матерей, роды у которых осложнились слабостью родовой деятельности, содержание свободных сульфгидрильных групп ниже по сравнению с контрольной (Н. С. Бакшеев, А. А. Ходак, С. С. Демьяненко, 1974).

По данным Dehov и соавторов (1958), уровень сульфгидрильных групп в динамике беременности повышается, в родах падает, а в послеродовой период снова повышается.

Наряду с этим рядом отечественных авторов установлено, что с развитием беременности уровень свободных сульфгидрильных групп сыворотки крови прогрессивно снижается с одновременным увеличением содержания дисульфидных (S — S) групп. Накануне родов и с развитием родовой деятельности содержание SH-групп снова повышается, снижаясь в послеродовой период. Можно полагать, что снижение содержания функционально активных групп белков (в том числе SH-групп) во время беременности может явиться одним из факторов, приводящих к снижению возбудимости матки, а их повышение к моменту родов может обеспечить развитие интенсивной сократительной деятельности матки, необходимой для плодоизгнания.

Уровень содержания свободных сульфгидрильных групп в сыворотке крови беременных может служить показателем состояния организма матери и плода (С. А. Гень, 1969; В. М. Чендей, 1971; В. И. Грищенко, 1972, и др.), а также тестом для прогнозирования активности родовой деятельности (А. А. Ходак, 1976).

Доказана роль сульфгидрильных групп в мышечном сокращении. Сульфгидрильные группы актомиозина совместно с АТФ играют важную роль в механизме двухфазной мышечной деятельности (Ю. М. Торчинский, 1977).

В настоящее время установлено, что матка имеет несколько дублирующих систем, регулирующих ее моторную функцию. К ним относятся гормоны (эстрогены, прогестерон), медиаторы (ацетилхолин, катехоламины, серотонин) и ряд других биоло-

гически активных соединений (простагландины, кинины и 3^1 , 5^1 -АМФ).

Согласно современным представлениям, в метаболизме серотонина и катехоламинов большая роль принадлежит процессам окислительного дезаминирования с участием влияния фермента моноаминоксидазы (МАО), локализованного в митохондриях (Blaschko, 1962). Вместе с тем МАО является тиоферментом (Л. Б. Кляшторина, 1966; Sourkes, 1958), имеющим важное значение в сократительной деятельности матки в родах (В. И. Грищенко, Л. В. Дудко, 1970).

По данным В. М. Чендей (1973), во время родов в венозной крови рожениц в разной степени увеличивается содержание всех фракций серы (общая, белковая, небелковая, окисленная, нейтральная, минеральных сульфатов, серных кислот и дисульфидные группы). Уровень окисленной серы и серы минеральных сульфатов в родах увеличивается в 2 раза по сравнению с их уровнем в крови небеременных женщин, что свидетельствует о значительном усилении метаболизма в родах (в первую очередь, в тканях матки), а также об активации процессов обезвреживания, в которых принимает активное участие окисленная сера.

А. А. Ходак (1978) выявлено, что у небеременных женщин содержание SH-групп в крови составляло 42,2 мкмоль/100 мл. До середины развития беременности содержание их не превышает вышеприведенных показателей. Однако начиная с 20 и до 32 нед беременности уровень SH-групп в крови значительно возрастает (63 мкмоль/100 мл), затем постепенно снижается до конца беременности (30,7 мкмоль/100 мл). С началом родовой деятельности и в динамике ее содержание SH-групп увеличивается от 48,8 мкмоль/100 мл (первый период родов) до 53,8 мкмоль/100 мл (второй период родов). При этом в крови матки выявлено максимальное содержание SH-групп (63 мкмоль/100 мл). В крови вены пуповины новорожденных отмечено низкое содержание SH-групп (46,6 мкмоль/100 мл). Содержание свободных сульфгидрильных групп определяли методом амперометрического титрования по Картеру (1959) и Торчинскому (1977).

Мы полагаем, что снижение содержания функционально активных групп белков во время беременности и родов, принимающих непосредственное участие в мышечном сокращении (SH-группы миозина), может явиться одним из факторов, приводящим к нарушению сократительной функции матки в родах. А. А. Ходак (1977) у 60 рожениц изучил содержание SH-групп, из них у 30 — с нормальной родовой деятельностью и у 30 — с первичной слабостью родовой деятельности. При этом было вы-

явлено, что содержание свободных сульфгидрильных групп в сыворотке крови рожениц с нормальной родовой деятельностью существенно не изменялось в процессе родов, составляя соответственно в период раскрытия $52,3 \pm 0,8$ мкмоль/100 мл, в период изгнания — $53,5 \pm 1,6$ мкмоль/100 мл, в послеродовый период — $50,8 \pm 1,1$ мкмоль/100 мл сыворотки. В послеродовый период отмечено достоверное снижение свободных сульфгидрильных групп ($43,8 \pm 1,6$ мкмоль/100 мл), что объясняется изменением многих функций женского организма, а также гипопротеинемией. По мнению В. М. Лифановой (1966), потеря сывороточного белка у родильниц связана с включением в деятельное состояние молочной железы, обратным развитием матки и обильным выделением белка с лохиями.

В группе рожениц со слабостью родовой деятельности установлено достоверно низкое содержание свободных сульфгидрильных групп в период раскрытия ($37,0 \pm 1,7$ мкмоль/100 мл). В потужный период родов содержание сульфгидрильных групп было также низким ($41,5$ мкмоль/100 мл) по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$).

Под влиянием проведенной родостимуляции с окситоцином (по методу Н. С. Бакшеева, Е. Т. Михайленко, 1972) содержание свободных сульфгидрильных групп достоверно повысилось ($43,5 \pm 2,4$ мкмоль/100 мл). В послеродовый период их содержание продолжало повышаться и уже существенно не отличалось от данных контрольной группы ($P < 0,5$). В послеродовый период их содержание было значительно снижено.

При сравнении содержания свободных сульфгидрильных групп в сыворотке крови матери в послеродовый период, ретроплацентарной крови и крови вены пуповины при нормальных родах не выявлено существенных различий. Однако у рожениц со слабостью родовой деятельности уровень содержания свободных сульфгидрильных групп в венозной крови матери в послеродовый период в ретроплацентарной крови одинаковый ($46,8 \pm 3,1$ и $46,1 \pm 6,1$ мкмоль/100 мл), а в вене пуповины новорожденных несколько ниже ($43,1 \pm 3,4$ мкмоль/100 мл).

А. А. Ходак (1977) установил статистически достоверное ($P < 0,02$) снижение содержания свободных сульфгидрильных групп в сыворотке крови вены пуповины новорожденных от рожениц со слабостью родовой деятельности по сравнению с контрольной группой (соответственно $43,1 \pm 3,4$ и $51,6 \pm 31$ мкмоль/100 мл).

С развитием гипоксии плода, ростом метаболического ацидоза наблюдается повышение уровня ферментов, участвующих в анаэробном дыхании, что является компенсаторной реакцией.

Однако при тяжелой и длительной гипоксии происходит снижение компенсаторных механизмов и угнетение ферментативной активности крови плода (Л. С. Персианинов и соавт., 1971).

В эксперименте также установлено, что острая гипоксия у крольчих вызывает снижение титра суммарных свободных сульфгидрильных групп в крови (Е. Е. Догаева, 1971).

Низкое содержание свободных сульфгидрильных групп в крови вены пуповины новорожденных от матерей со слабостью родовой деятельности может указывать на длительную гипоксию, наличие которой отражает снижение активности ферментов, в которых представлены серусодержащие соединения. Длительная гипоксия плода, как правило, возникает у рожениц со слабостью родовой деятельности.

Наряду с этим А. А. Ходак (1977) выявил прямую коррелятивную зависимость между низким уровнем содержания свободных сульфгидрильных групп в сыворотке крови рожениц и слабостью родовой деятельности, увеличением продолжительности родов, асфиксией плода и высокой кровопотерей в родах.

Определение уровня содержания свободных сульфгидрильных групп в крови рожениц в начале родовой деятельности может служить прогностическим тестом дальнейшего течения родов.

Сократительная функция матки осуществляется в результате комплексного влияния на миометрий многих нейрогуморальных факторов. Функциональное состояние рожавшей матки поддерживается, с одной стороны, ее анатомической структурой, а с другой — пластичностью центральной нервной системы, обеспечивающей в необходимом направлении изменение уровня физико-химических процессов, совершающихся в миометрии.

И. И. Яковлев (1965) функцию рожавшей матки сравнивает с электрическим аккумулятором. По его мнению, подобно тому, как аккумулятор требует определенного электролитного состава и регулярной зарядки, миометрий беременной матки нуждается в регулярном поддержании на определенном уровне постоянства электробиологических и трофических процессов. В миометрии постоянно протекают процессы клеточного дыхания и гликолиза, в результате которых происходит синтез АТФ и других биоэнергетических и биологически активных соединений. Для данных процессов необходимо присутствие ряда веществ — субстратов и ферментов, которые активируются железом, медью, кобальтом, цинком и другими микроэлементами. Активно участвуя в процессах дыхательного и гликолитического фосфорилирования, микроэлементы играют большую роль в развитии и поддержании нормальной родовой деятельности.

Наиболее значительную роль в развитии беременности и родов играют железо, медь, кобальт и цинк (Е. П. Гребенников, 1964; А. А. Ходак, 1967; В. С. Артамонов, 1975). О значении остальных микроэлементов в развитии беременности и родов сведения ограничены.

Содержание и обмен железа. Железо является одним из важных микроэлементов организма, входящим в состав цитоплазмы всех клеток, гемоглобина и группы дыхательных ферментов — каталазы, пероксидазы, цитохромоксидазы, цитохрома, а также ряда других биологически активных веществ. В основном железо присутствует в организме в виде сложных соединений, связанных с различными белками. Однако незначительное его количество в организме содержится в свободном состоянии, в виде солей двух- или трехвалентного железа. В организме взрослого человека содержится от 3,5 до 5 г железа (В. Я. Орлов, 1962). Содержание железа в крови в среднем составляет 50 мг на 100 мл крови, причем у мужчин оно выше, чем у женщин. Это связано в какой-то мере с ежемесячной кровопотерей при менструациях. В связи с этим суточная потребность женского организма в железе выше, чем у мужчин, и равна 15 мг. Нами выявлено, что нарушения сократительной функции матки в родах чаще отмечаются у рожениц, в анамнезе которых выявлены нарушения менструальной функции в виде гиперполименореи, а также у рожениц с гипохромной анемией другой этиологии. При беременности значительно усиливается резорбция железа из желудочно-кишечного тракта, а содержание его ниже по сравнению с уровнем в крови небеременных женщин, что указывает на интенсивное использование его плодом. В динамике беременности отмечается (параллельно увеличению сроков беременности) снижение содержания железа в сыворотке крови. Так, по данным Heiduk (1963), в первом триместре беременности его содержится 84,2 мкг%, во втором — 73,8 мкг%, в третьем — 71 мкг%. Во время родов содержание железа в сыворотке крови незначительно увеличивается. Важную роль в обмене железа между матерью и плодом играет плацента. Переход железа через плаценту является активным процессом, причем он возможен только в направлении к плоду: после введения радиоактивного железа в эксперименте плодам его не находят в крови матерей (Niesert, 1960).

Установлено, что в крови пупочной вены плода железа в несколько раз больше, чем в крови матери. Основная масса железа откладывается в печени плода (депо), что обеспечивает ребенка в первые 6—7 мес жизни железом, так как до этого срока в

состав гемоглобина входит в основном железо эмбрио-фетальных запасов (Smith, 1955).

Содержание сывороточного железа у женщин с плацентарной недостаточностью значительно ниже по сравнению с нормальным развитием беременности (Roszkowski, 1965). При низких показателях железа в крови происходят выкидыши и преждевременные роды в результате гипохромной анемии, сопровождающейся кислородным голоданием плода (В. В. Горячев, 1964). Токсикозы второй половины беременности (нефропатии) сопровождаются низким уровнем содержания железа в крови.

Значительные изменения в обмене железа наступают при железодефицитной анемии беременных. В патогенезе ее большое значение имеют следующие факторы: недостаточное поступление железа с продуктами питания; нарушение процессов всасывания железа, чему способствует пониженная при беременности кислотность желудочного сока; повышенное расходование железа на развитие плода; повышение тканевого обмена беременной. Железодефицитная анемия у беременных развивается чаще во второй половине беременности, когда отмечается увеличение темпа роста плода, что приводит к повышенному расходованию железа.

Значительные изменения в содержании микроэлементов в крови и особенно в миометрии наступают во время родов. В. В. Горячев (1965) отметил, что у рожениц с недостаточным содержанием железа в крови чаще наблюдаются слабость родовой деятельности и гипотонические маточные кровотечения.

А. А. Ходак (1967) отметил, что в цельной крови в динамике родов содержание железа увеличивалось (от $40,3 \pm 1,04$ до $46,6 \pm 1,36$ мг/100 мл крови), в то время как в миометрии его концентрация значительно уменьшалась. Такая же закономерность выявлена при слабости родовой деятельности. Так, в миометрии при нормальной родовой деятельности железа в среднем содержалось $1,46 \pm 0,07$ мг%, а при слабости родовой деятельности — $1,34 \pm 0,06$ мг%.

Содержание и обмен меди. В организме взрослого человека общее количество меди составляет 100—150 мг (А. О. Войнар, 1960). Высокое содержание ее отмечено в печени, селезенке и костном мозге (В. А. Леонов, 1961). В среднем в крови человека меди содержится 100 мкг% (Г. А. Бабенко, 1959). Потребность в меди для взрослого человека составляет 2—3 мг в день (А. О. Войнар, 1960). Медь, как и железо, принимает активное участие в кроветворении. Недостаток ее в пище вызывает гипохромную анемию, отличную от железодефицитной формы ане-

мии. Медь необходима для превращения железа в органически связанную форму, а также она участвует в синтезе гемоглобина и способствует переносу железа в костный мозг. Медь участвует в репродуктивной функции, а также в процессах размножения и деления клеток. Она играет важную роль в функции эндокринных желез (половых, щитовидной, поджелудочной и надпочечников), а также в синтезе ряда витаминов (А, В, С, Р). Медь является незаменимым активатором окислительных ферментов — пероксидазы, цитохромоксидазы, оксидазы аскорбиновой кислоты и тирозиназы (Griffiths, 1961). При недостатке ее снижаются окислительные процессы в тканях мозга, печени, матке; нарушаются углеводный, белковый, жировой и минеральный обмены.

С развитием беременности содержание меди в крови значительно увеличивается. Так, начиная с 3-го месяца беременности содержание меди в крови постепенно нарастает и к концу беременности в 2 раза превышает уровень ее в крови небеременных женщин, увеличиваясь от 100 до 220 мкг% (В. Н. Кожевников, 1965). Особенно заметно повышается ее уровень в последние 3 мес беременности. Однако содержание меди в печени беременных женщин снижается на половину по сравнению с небеременными: с 700—900 до 350—400 мкг%, причем в динамике беременности ее уровень снижается по мере увеличения срока беременности (М. Г. Мирзакаримова, 1957). Эти данные согласуются с экспериментальными исследованиями Е. П. Гребенникова (1961). Таким образом, основным депо, откуда поступает медь в кровь матери, является печень. Из крови матери через плаценту медь поступает к плоду. Основным депо меди в организме плода является также печень, где ее содержание в 20 раз выше, чем у матери (Н. И. Чуканин, 1964).

В первые месяцы жизни новорожденного содержание меди в печени постепенно снижается и достигает минимума к 2 годам.

В период беременности значительное количество меди накапливается в плаценте. Основным депо ее в плаценте является базальная децидуальная оболочка и ворсины хориона. Остальные элементы плодного яйца (пуповина, гладкий хорион, амнион) значительно беднее на медь (С. Л. Кейлин, 1963). Ткань плаценты содержит 266 мкг% меди, что составляет 1% всего содержания ее в организме взрослого человека (Mischel, 1958). Средний уровень меди в плаценте при доношенной беременности составляет 227 мкг%, что соответствует среднему содержанию ее в органах плода (Poszekaу и соавт., 1963). В пуповинной крови новорожденных содержится от 50 до 70 мкг% меди (Е. П. Гребенников, 1960; Ю. В. Тарадайко, 1963). По сравнению с кровью

взрослых у новорожденных меди в 2,5—3 раза меньше, чем у их матерей, и в 1,5—2 раза меньше, чем у небеременных женщин. У мальчиков уровень содержания меди выше, чем у девочек (Ю. В. Тарадайко, 1963). У недоношенных и переносных новорожденных в крови уровень меди больше по сравнению с доношенными новорожденными: соответственно 138, 155 и 98 мкг% (З. Ю. Бабич с соавт., 1964).

Ю. В. Тарадайко (1963) обнаружил различие в содержании меди в крови из пуповинных сосудов (из вены — 73,4 мкг%, из артерии — 41,8 мкг%), что указывает на утилизацию меди плодом. Высокие показатели утилизации меди плодом указывают на активную интенсивность окислительно-восстановительных процессов развивающегося плода.

Изучение содержания меди в крови матери показало, что почти вся медь находится в связанной форме в виде церулоплазмينا, за счет которого и происходит главным образом увеличение содержания меди в крови беременных женщин (Gubler и соавт., 1953).

Kuczynska (1964), определяя активность церулоплазмينا и уровень меди во время беременности, отмечает параллельное нарастание их уровня с увеличением срока беременности, что рассматривается как защита организма матери против токсических продуктов обмена веществ, поступающих в кровь матери из организма плода.

Исследования С. Е. Поллак (1954) показали, что при беременности всасывание меди в кишечнике повышается, а выделение ее с калом и мочой снижается. Выделение меди из организма беременных составляло 27% от принятого ее суточного количества. Среднее количество выводимой через кишечник меди из организма небеременной женщины составляет 970 мкг, тогда как у беременных — 360 мкг.

В настоящее время установлено, что содержание меди в крови рожениц повышается по мере развития (активности) родовой деятельности (Г. В. Асмаловский, 1959; В. С. Артамонов, 1965). При этом наибольшее ее количество выявляется на высоте схваток и потуг — соответственно 350 и 480 мкг%. В промежутках между схватками и потугами содержание меди в крови снижается. Данный факт автор ставит в связь с болевым фактором, отмечающимся при схватках и потугах. Г. П. Лисица (1964) обнаружил взаимосвязь между силой болевого раздражения и повышением уровня меди в крови рожениц. Усиление боли в родах сопровождается повышением уровня меди в крови рожениц. В послеродовой период количество меди в крови постепенно

снижается и уже к 8-й неделе после родов приближается к показателям вне беременности.

При внутриутробной гибели плода наблюдается резкое увеличение уровня меди в сыворотке крови — до 350 мкг%, а при осложнении родов сепсисом — до 475 мкг%.

Е. П. Гребенников (1962) и Г. П. Максимов (1969) при токсикозах беременных отметили значительное снижение содержания в крови и меди, и церулоплазмينا. Чем тяжелее стадия позднего токсикоза, тем ниже уровень содержания меди в крови. Однако Kuczynska (1964) при поздних токсикозах обнаружила параллельное нарастание содержания меди в сыворотке крови и уровня церулоплазмينا (соответственно 362 и 248 мкг%). По данным З. М. Расули (1963), содержание меди в печени умерших от поздних токсикозов часто было ничтожным — до 40 мкг%.

При анемиях беременных отмечается повышение содержания меди в крови при одновременном уменьшении количества железа и депонированной меди в печени. М. И. Королева (1964) отметила, что при преждевременном отхождении околоплодных вод и слабости родовой деятельности содержание меди в крови рожениц ниже (171 мкг%), чем у рожениц с нормальной родовой деятельностью (264 мкг%). При этом отмечалась резкая эстрогенная недостаточность в организме рожениц и низкое содержание аскорбиновой кислоты.

В эксперименте С. Е. Поллак (1965) установила, что добавление меди в среду Рингера—Локка усиливало амплитуду сокращений матки.

Холинэстераза инактивируется медью благодаря ее специфической реакции с SH-группой. Антихолинэстеразное действие меди подтверждено М. Я. Школьниковым (1965) и В. С. Артамоновым (1966).

А. А. Ходак (1967) показал, что накануне родов повышается содержание в крови меди ($145 \pm 5,5$ мкг%) по сравнению с небеременным состоянием ($115,0 \pm 1,8$ мкг%). В родах уровень содержания меди изменяется в зависимости от периода родов: в первый период родов содержание меди увеличивается на 14%, во второй период отмечается дальнейшее повышение ее содержания. При слабости родовой деятельности отмечено существенное снижение уровня содержания в крови меди, особенно в потужный период. Наиболее низкое содержание меди при данной патологии родов выявлено в мышце матки.

Содержание и обмен кобальта. Наиболее богаты кобальтом печень, щитовидная и поджелудочная железы, гипофиз и другие органы. В организм человека кобальт поступает в основном с

растительной пищей. Кобальт является составной частью крови и других тканей. Концентрация кобальта в крови человека находится в пределах 4,5—8 мкг% (Г. А. Бабенко, 1960; А. А. Омеляшко, 1963).

Одна из важных биологических функций его — влияние на эритропоэз и синтез гемоглобина. Действие кобальта на кроветворение происходит с помощью витамина В₁₂, в состав которого он входит. Данный микроэлемент влияет также на процессы обмена веществ, рост и размножение (Я. М. Берзинь, 1962). Он способствует увеличению содержания в органах и тканях витаминов А, В, С, Е, участвует в углеводном, белковом, жировом и минеральном обменах.

Кобальт активно влияет на синтез мышечных белков, повышает активность АТФ-азы сократительного белка матки — актомиозина (Е. Т. Михайленко, 1968). Влияние его на обмен веществ, как правило, осуществляется через активацию ферментативных систем. Содержание кобальта в крови женщин зависит от фазы менструального цикла: наибольшее количество его выявлено в секреторной фазе и наименьшее — в фазе десквамации и регенерации (О. В. Осадчая, 1964).

А. О. Войнар (1960) отмечал синергизм в действии кобальта и меди на процессы роста и развития организма животных.

Г. В. Асмаловским (1961) выявлено, что в динамике развития беременности содержание кобальта снижается с $11,3 \pm 2,1$ мкг% в начале беременности до $9,56 \pm 2,7$ мкг% в конце беременности. Наряду с этим отмечалось незначительное снижение гемоглобина крови.

По мнению В. А. Леонова (1961), при беременности значительное количество кобальта расходуется на развитие плода (процессы скелетообразования, формирование и функцию кроветворных органов его и др.).

Количество кобальта в плаценте с увеличением срока беременности также снижается с $26,5 \pm 6,6$ мкг% при сроке беременности 12 нед до $11,6 \pm 2,6$ мкг% в конце беременности. Содержание кобальта в крови из пупочной вены составляет $7,0 \pm 1,4$ мкг% (Г. В. Асмаловский, 1961). Кобальт из плаценты поступает в организм плода (Б. А. Аграновская, 1967), о чем свидетельствует более высокое содержание его в крови вены пуповины ($7,0 \pm 1,4$ мкг%) по сравнению с кровью из артерии пуповины ($4,5 \pm 0,43$ мкг%).

Параллельно со снижением кобальта в крови матери и плаценте в динамике беременности происходит накопление его в печени плода с увеличением содержания с 21 мкг% при сроке

плода 12 нед до 32 мкг% при доношенном плоде (Г. В. Асмаловский, 1961).

По данным Б. А. Аграновской (1966), во время родов в крови рожениц содержание кобальта еще более снижается и составляет $6,9 \pm 0,4$ мкг%. Кобальт обладает гипотензивным действием. По мнению Е. П. Гребенникова (1962), низкое содержание кобальта при нефропатии и эклампсии способствует гипертензивному синдрому при этих состояниях. Снижение содержания кобальта в крови при токсикозах беременных имеет прямую связь со степенью тяжести токсикоза. Такие же закономерности в содержании кобальта наблюдаются в плаценте, а также в венозной и артериальной крови пуповины плода. При этом резко снижается концентрация кобальта в печени (депо).

Было показано (Г. В. Асмаловский, 1960), что кобальт усиливает сократительную функцию матки.

Dumont (1957) установил, что введение кобальта в организм рожениц при слабости родовой деятельности нормализовало (ускоряло) последнюю. В эксперименте Д. А. Верхратская и Г. В. Асмаловский (1961) показали, что при внутривенном введении хлористого кобальта значительно повышается тонус матки, усиливается амплитуда сокращений, появляются сокращения там, где их не было, причем чувствительность к кобальту возрастает накануне родов и в родах. В клинике также было выявлено, что при слабости родовой деятельности содержание кобальта в крови резко снижено по сравнению с нормальным течением родовой деятельности. Это побудило авторов рекомендовать кобальт в клиническую практику с целью усиления сократительной функции матки. Внутримышечное введение 2 мл 2% кобальта хлорида в родах и в послеродовый период уменьшало кровопотерю, а также снижало количество гипотонических маточных кровотечений (Л. В. Тимошенко, 1964).

Кобальт обладает антихолинестеразным действием (М. М. Кичина, 1962).

А. А. Ходак (1967) детально изучил содержание кобальта в крови и мышце матки рожениц с нормальной и слабой родовой деятельностью. При слабости родовой деятельности особенно снижается содержание кобальта в мышце матки. Автор ставит в прямую связь снижение кобальта в миометрии с нарушением сократительной функции матки в родах. Так, если при нормальной родовой деятельности в миометрии кобальта было $6,5 \pm \pm 0,5$ мкг%, то при слабости родовой деятельности — лишь $3,5 \pm 0,3$ мкг%.

Содержание и обмен цинка. Общее содержание цинка у взрослого человека составляет до 2 г (Ю. М. Бала, 1965). Боль-

ше всего его в печени, почках, железах внутренней секреции, мышцах и костях (А. О. Войнар, 1953). Содержание цинка зависит от возраста и пола. При половом созревании, как у девочек, так и у мальчиков, отмечается увеличение уровня цинка в крови, что связано с усилением функции гипофиза и половых желез. Установлено, что среднее содержание цинка в крови человека составляет 600—800 мкг%. У новорожденных количество цинка в крови всего лишь на 200 мкг меньше, чем у взрослых. Основное количество (70%) цинка в крови находится в эритроцитах и только 30% — в сыворотке крови. Высокий уровень цинка в эритроцитах обусловлен наличием в них фермента — карбангидразы. Она катализирует распад угольной кислоты на CO_2 и H_2O , а также способствует выделению углекислого газа легкими. Активность ее зависит от наличия цинка в крови. Наибольшая потребность организма в цинке выявляется в период интенсивного роста и полового созревания (Berk, 1959). Установлено значительное накопление цинка в тканях, где происходит интенсивное деление клеток (Bertrand, 1959).

Этот микроэлемент имеет выраженное влияние на функцию полового аппарата. В крови женщин содержание цинка меняется в зависимости от фазы менструального цикла (Е. С. Панычжная, 1967). Наибольшее его содержание выявляется в секреторную и наименьшее — в пролиферативную и фазу десквамации (менструации). Биологическое значение цинка тесным образом связано с его влиянием на железы внутренней секреции, с активностью некоторых гормонов и витаминов. Отсюда становится понятным избирательное накопление цинка в гипофизе, половых железах, щитовидной и поджелудочной железах. Он стимулирует гонадотропные гормоны и антидиуретические факторы гипофиза, а также входит в состав тиреотропного гормона (А. О. Войнар, 1960). Цинк активирует биосинтез тиамин и аскорбиновой кислоты (Г. А. Бабенко, 1962). В свою очередь С-авитаминоз изменяет обмен цинка в организме (В. А. Саврич, 1962). Динамика содержания цинка в организме женщины во время беременности недостаточно изучена. Способность сыворотки связывать цинк, в противоположность железу, почти безгранична. Во время беременности, по данным многих исследователей, содержание цинка в крови матери уменьшается, в то же время его значительное количество содержится в плаценте и в органах плода. Цинк, как и другие микроэлементы, от матери к плоду поступает через плаценту. Выявлено, что цинка в плаценте содержится 970 мкг%, в венозной крови (сыворотке) матери — 139 мкг%, в сыворотке крови пупочной вены — 163 мкг% (Stefanini, 1964). В эритроцитах содержится цинка значительно

больше, чем в сыворотке крови — 1200—1400 мкг%. Высокое содержание цинка в плаценте можно объяснить высоким уровнем интенсивности ферментативных и обменных процессов, протекающих в плаценте во время беременности. Содержание цинка в сыворотке крови родильниц сразу после родов увеличивается и уже на 4—6-й день достигает нормальных цифр (Mischel, 1963). При токсикозах второй половины беременности (нефропатия, эклампсия) значительно снижено содержание цинка в крови беременных (Vilek, 1960). При токсикозах беременных, по мнению Е. П. Гребенникова (1960), микроэлементы выходят из органических комплексов (белков) и выводятся из организма. Снижается содержание цинка также и при гипохромной анемии при беременности.

А. А. Ходак (1967), так же как и другие авторы, наблюдал снижение концентрации цинка в сыворотке беременных женщин по сравнению с небеременными. При нормальной родовой деятельности отмечалось повышение содержания цинка, особенно в потужный период. Однако при слабости родовой деятельности в миометрии значительно снижалось содержание цинка.

Таким образом, как показал А. А. Ходак (1967), в мышце матки при слабости родовой деятельности значительно снижено содержание железа, меди, кобальта и цинка, что ставится в связь с патогенезом слабости родовой деятельности. В природе ни один химический элемент не проявляет свое действие изолированно. Обычно на организм влияет комплекс макро- и микроэлементов не только в определенном количественном составе, но и в определенном соотношении (связи). Одни микроэлементы могут выступать как синергисты, другие — как антагонисты. Механизм взаимодействия микроэлементов сложный и в настоящее время мало изучен. По данным М. Я. Школьника (1950), железо может полностью устранять токсичность меди и ослаблять токсичность марганца и алюминия. Под влиянием избытка цинка наступает угнетение активности железосодержащих ферментов — цитохромоксидазы и каталазы. При этом добавление меди к пищевому рациону снимает угнетающее действие цинка на указанные выше ферменты (Van Reep, 1953).

Медь проявляет свое специфическое действие при определенных соотношениях (сбалансированности) с железом. Они могут дополнять и в отдельных случаях взаимозаменять друг друга. Так, при снижении содержания железа в крови беременных женщин и рожениц компенсаторно повышается содержание меди (Hejduk, 1963). А. О. Войнар (1960) отмечает синергизм меди, кобальта и цинка в их действии на процессы роста и развития организма.

В. С. Артамонов (1965) обнаружил синергизм действия меди и марганца на фосфорно-кальциевый обмен у беременных, рожениц и новорожденных. Биологическое содружество или антагонизм между микроэлементами выражается в их различном влиянии на ферментативные процессы в клетках органов и систем, на функцию желез внутренней секреции, на синтез гормонов и витаминов. При патологических состояниях организма обмен микроэлементов резко нарушается, особенно при поздних токсикозах беременных (нефропатия и эклампсия, анемия беременных, гипертония и гипотония беременных). При этих состояниях, как правило, отмечается недостаточное развитие внутриутробного плода (гипотрофия, дистрофия), которые в структуре перинатальной патологии и смертности занимают ведущее место. Важно изучение микроэлементов при нарушениях сократительной функции матки в родах, особенно при слабости родовой деятельности. Содержание микроэлементов (меди, марганца, цинка) и активность металлоферментов (карбоангидразы, церулоплазмина) в крови матери, миометрии и плаценте при перенесенной беременности детально изучены В. С. Артамоновым (1975). Им выявлены значительный дефицит указанных выше микроэлементов и низкая активность металлоферментов при данном состоянии беременных и в родах, осложненных первичной слабостью родовой деятельности. По сравнению с доношенной беременностью и нормальными родами автор установил следующее.

Снижение активности карбоангидразы на 34,5%, церулоплазмина — на 35% он связывает с дефицитом их специфических активаторов (меди и цинка). Во время беременности организм матери расходует значительные количества микроэлементов не только на нужды плода, но и на построение плаценты (с увеличением срока беременности в плацентарной ткани, плодных оболочках, а также в матке наблюдается усиленное депонирование меди, марганца и цинка). При перенашивании беременности выявлены более глубокие изменения в обмене микроэлементов как в организме матери, так и плода, свидетельствующие об их дефиците (содержание меди и марганца в крови матери снижено соответственно на 21 и 29%). Существенно увеличивается суточная элиминация микроэлементов с мочой: меди — на 69%, марганца — на 17%, цинка — на 64%, что связано с наличием метаболического ацидоза, при котором почки более активно выводят электролиты и микроэлементы. При родах в срок отмечено закономерное повышение в крови рожениц уровня изучаемых микроэлементов (особенно меди и цинка). При слабости

родовой деятельности, сопровождающей переносимую беременность, уровень меди, марганца и цинка значительно снижен. Аналогичные изменения (снижение содержания биотиков) выявлены во всех органах плода, плаценте и матке.

Структурные и функциональные изменения миометрия и плаценты находятся в тесной взаимосвязи с межтканевым распределением изучаемых микроэлементов: выявлены дистрофические и склеротические изменения в миометрии и плаценте, характеризующие ее старение, — отек, склероз, фибриноидный некроз, обызвествление, инфаркт, что приводит к нарушению проницаемости плаценты. Наряду с дистрофическими отмечались и регенеративные процессы — пролиферация эпителия концевых ворсин и появление молодых ворсинок, что рассматривается как компенсаторная реакция плаценты на хроническую гипоксию.

При дефиците микроэлементов в миометрии и плаценте снижается активность АТФ-азы, кислой и щелочной фосфатазы, карбоангидразы, цитохромоксидазы в ядрах клеток, мембранах и соединительнотканых структурах, что свидетельствует о низком уровне энергетических и окислительных процессов и высоком уровне ацидоза. Значительно снижается содержание внутриклеточного Ca^{2+} в миометрии и плаценте.

На фоне низкого содержания микроэлементов (меди меньше на 32%, марганца — на 24%, цинка — на 37%) в миометрии снижено содержание калия на 25%, натрия — на 24,5%, кальция — на 21%, общего фосфора — на 22%, что связано с патогенезом слабости родовой деятельности. Снижение содержания в миометрии микроэлементов, электролитов и фосфорных соединений обусловлено повреждением ферментных систем, что приводит к нарушению синтеза фето-плацентарным комплексом эстрогенных гормонов, к нарастанию метаболического ацидоза и уменьшению сорбционной активности клеток миометрия. Все это вызывает нарушение сократительной функции матки в родах, что часто наблюдается при перенашивании беременности. По мнению Л. С. Персианинова (1975) и нашим данным, имеются общие механизмы в процессах перенашивания и развития недостаточной сократительной функции матки.

В. С. Артамонов (1975), исходя из данных собственных исследований, а также данных литературы, предложил для коррекции изученных биохимических и морфологических показателей в миометрии и плаценте обогащать пищевой рацион беременных с перенашиванием биодозами меди, марганца и цинка (раздельно и в комплексе) путем назначения внутрь водных растворов сернокислых солей этих элементов по 1 мл (по 2 мг каждого элемента в сутки) в смеси с молоком в течение 7—10 дней. При

изучении влияния микроэлементов на показатели кислотно-щелочного равновесия, насыщение крови кислородом, содержание молочной и пировиноградной кислот у беременных, рожениц и новорожденных В. С. Артамонов (1975) отметил нормализацию изучаемых показателей. Это может быть связано с увеличением синтеза эстрогенов и усилением обменных процессов.

Кроме того, при дополнительном введении микроэлементов в организме матери и плода усиливаются окислительные процессы, снижается количество недоокисленных продуктов обмена, уменьшается кислородная недостаточность вследствие активации некоторых металлоферментов. Об этом свидетельствует повышение активности карбоангидразы и церулоплазмينا в крови беременных с перенашиванием и их новорожденных под влиянием биодоз меди, марганца и цинка. При этом раздельное применение цинка сопровождается достоверным повышением активности карбоангидразы, а введение меди и марганца существенно увеличивает активность церулоплазмينا. Применение комплекса микроэлементов в наибольшей степени способствует нормализации указанных ферментов.

При изучении влияния микроэлементов на эстрогенный баланс у женщин, перенашивающих беременность на 3 и более недель, получавших раздельно и в комплексе биодозы меди, марганца и цинка, установлена нормализация нарушенного при данной патологии обмена эстрогенов. Биодозы цинка способствовали преимущественно усилению продукции всех фракций эстрогенных гормонов, на что указывает отчетливое нарастание их суммарного уровня. Применение меди приводит к лучшему использованию гормонов организмом, что выражается в увеличении уровня эстриола. При комплексном применении микроэлементов отмечена наиболее выраженная тенденция к нормализации как суммарной экскреции эстрогенов, так и соотношения их отдельных фракций.

Благоприятное действие биотических доз меди, марганца и цинка связано с их специфическим влиянием на деятельность половых желез. Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что цинк активизирует гонадотропную деятельность гипофиза, а медь и марганец участвуют в образовании и превращении эстрогенов (С. М. Рапопорт, 1966, и др.).

При переносимости беременности падение экскреции эстрогенных гормонов (особенно эстриола) всегда сопровождается адекватным снижением концентрации микроэлементов в плаценте и надпочечниках плода. Возможно, что дефицит микроэлементов, установленный при данной патологии, является одной из многих

причин нарушения биосинтеза и метаболизма эстрогенов в плаценте и снижения продукции предшественников эстрогенов надпочечниками перезрелого плода. Данное предположение становится более убедительным после анализа следующих результатов исследования: дополнительное введение микроэлементов в материнский организм приводит к нормализации микроэлементного состава плаценты, крови матери и плода при одновременном улучшении показателей эстрогенного баланса. Под воздействием комплекса микроэлементов в крови беременных с перенашиванием концентрация меди и марганца достигает уровня, характерного для здоровых беременных, а уровень цинка даже превышает эту относительную норму. В то же время значительно уменьшается выведение микроэлементов с мочой, что, бесспорно, является благоприятным моментом, свидетельствующим о повышенной утилизации недостающих элементов организмом беременной. Нормализуется также концентрация микроэлементов в крови рожениц и новорожденных.

Полученные результаты при морфологических, гистохимических и биохимических исследованиях свидетельствуют о благоприятном влиянии комплексной подготовки и родовызывания с микроэлементами на структурное и метаболическое состояние мышечной ткани матки и плаценты женщины с переносимой беременностью. Эти изменения морфологически проявляются в уменьшении степени гидратации ткани и снижении процессов дегенерации. Кроме того, в клеточных компонентах матки и плаценты установлено усиление энзиматической активности АТФ-азы, кислой и щелочной фосфатаз, карбоангидразы (в миометрии), цитохромоксидазы, а также выраженное накопление электролитов, органических фосфорных соединений и микроэлементов (В. С. Артамонов, 1975). Назначение микроэлементов позволило существенно снизить число осложнений, оперативных вмешательств в родах, уменьшить частоту асфиксий с 17,9 до 9,35% и перинатальную смертность с 4,11 до 2,52%.

Улучшение общего состояния новорожденного под влиянием микроэлементов автор объясняет уменьшением явлений плацентарной недостаточности и снижением гипоксии плода.

Достаточная насыщенность микроэлементами тканей плаценты и органов плода повышает его реактивность и активизирует компенсаторно-приспособительные механизмы. Об этом свидетельствуют морфологические изменения в плаценте, выражающиеся в пролиферации синцития и образовании молодых ворсин, активации ряда ферментных систем крови и плаценты, нормализации кислотно-щелочного и газового состава крови матери и плода.

Повышение эстрогенной насыщенности организма женщин с перенесенной беременностью и усиление использования гормонов под влиянием биодоз меди, марганца и цинка, указывающие на улучшение состояния внутриутробного плода, кроме того, имеют и важное значение в усилении мышечной активности матки, о чем свидетельствует уменьшение общей продолжительности родов и средней кровопотери. По мнению В. С. Артамонова (1975), механизм положительного воздействия меди, марганца и цинка на контрактильную деятельность матки представляется двояким.

Во-первых, он опосредован через действие эстрогенных гормонов, а также через определенные ферментные системы, в которые данные микроэлементы входят в качестве активаторов. Так, механизм образования АТФ в мышце матки осуществляется при гликолитическом расщеплении углеводов и в процессе окислительного фосфорилирования. В этих ферментативных реакциях как простатические группы ферментов принимают участие медь и марганец. В то же время гидролиз АТФ осуществляется аденозинтрифосфатазой, которая активизируется ионами магния, кобальта, кальция, марганца и цинка. Восполнение имеющегося при перенашивании дефицита меди, марганца и цинка в организме матери, несомненно, положительно сказывается на течении окислительно-восстановительных процессов и способствует активации ферментов цикла трикарбоновых кислот, цитохромоксидазы, церулоплазмينا, карбоангидразы. При этом устраняется чрезмерный метаболический ацидоз и уменьшается кислородная недостаточность, а также достигается больший эффект от применения стимулирующих матку средств. В то же время биодозы меди и марганца угнетают активность холинэстеразы, которая возрастает при перенашивании (В. С. Артамонов, 1966).

Во-вторых, биотические дозы меди, марганца и цинка непосредственно повышают электрическую и сократительную активность клеток миометрия (В. С. Артамонов, В. А. Самойленко, И. С. Панова, 1973).

По данным В. С. Райцеса с соавторами (1959, 1971), марганец в биотических дозах вызывает усиление спинальных рефлексов, преимущественно повышая гиперполяризацию в синаптическом аппарате первичных афферентных волокон, и ослабляет «фоновое» торможение на уровне интернейронов. Марганец оказывает также стимулирующее влияние на возбудимость М- и Н-холинореактивных систем. Одним из звеньев, предопределяющих перенашивание беременности, является низкая чувствитель-

ность рецепторов, заложенных в матке. Можно полагать, что введение марганца способствует восстановлению нейрорефлекторных и нейрогуморальных механизмов, нарушенных при перенашивании.

Введение биодоз микроэлементов приводит не только к нормализации уровня меди, марганца и цинка в тканях матки и плаценты, но и способствует накоплению в них натрия, калия, кальция и фосфора, что, очевидно, связано с увеличением реабсорбции электролитов в почечных канальцах при нормализации кислотно-щелочного равновесия (Э. Керпель, 1964).

Таким образом, по современным представлениям о нейрогуморальном механизме возникновения и развития родовой деятельности комплекс микроэлементов включается в существующие схемы подготовки родов и родовозбуждения.

Сказанное дает основание рекомендовать применение биотических доз цинка, меди и марганца при переносимой беременности в общем лечебном комплексе, включающем эстрогены, калий, кальций, витамины и другие биологически активные вещества (глутаминовая кислота, арахиден, кобальт, интралипиды, глутатион).

НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МАТКИ В РОДАХ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

Важность и сложность вопроса о нарушении сократительной функции матки в родах состоит в том, что он находится в центре и на стыке нескольких проблем: гипотонических маточных кровотечений в послеродовой и ранний послеродовой период; материнского и детского травматизма; перинатальной патологии и смертности; септических заболеваний в родах и послеродовой период. Все эти проблемы тесно связаны с затяжным течением родов, которые нередко наблюдаются при нарушениях сократительной деятельности матки в родах.

Снижение материнской и перинатальной смертности, как правило, зависит от своевременной и правильной регуляции родовой деятельности.

Сложность проблемы заключается в том, что родовой акт — это малоизученный многозвеньевой процесс, вовлекающий кроме фетоплацентарного комплекса почти все органы и системы беременной. Родовой акт регулируется вегетативной центральной и периферической нервной системой, всеми органами эндокринной секреции, нейрогуморальными факторами, тканевыми медиаторами и вырабатываемыми в матке биологически активными веществами. Наряду с этим он имеет несколько дублирующих и регулирующих его систем. Поэтому в клинике иногда бывает трудно выявить, какой нейрогуморальный фактор или система причастны к патогенезу нарушений сократительной функции матки.

Классификация и клиника нарушений родовой деятельности. Клиницисты выделяют две основные формы нарушения сократительной функции матки в родах: слабость родовой деятельности и чрезмерно бурная родовая деятельность. Причем по частоте возникновения и числу нарушений состояния матери и плода слабость родовой деятельности во много раз превышает бурную родовую деятельность, которая обычно бывает у повторнорожающих женщин.

Различают первичную слабость схваток, вторичную слабость схваток и потуг, судорожные и сегментарные схватки. Чрез-

мерно бурная родовая деятельность с продолжительностью родов при доношенном плоде в пределах 3—4 ч получила название стремительных родов.

Клиническая картина первичной слабости схваток многообразна. Чаще всего сокращения матки с самого начала родов развиваются слабо, ритм их замедлен, продолжительность каждого сокращения незначительна.

При этом раскрытие шейки матки проходит очень медленно, предлежащая часть плода не продвигается и может наступить полное прекращение схваток на длительное время. Первичная слабость родовой деятельности может сопровождаться дискоординированным сокращением разных отделов матки: сокращается только дно матки, а остальная часть ее остается расслабленной или одна половина матки сокращается значительно, а другая остается в покое и, наконец, когда импульсы возбуждения (водители ритма) возникают не в области углов матки, как обычно, а в нижнем ее сегменте и волна возбуждений из нижнего сегмента распространяется на область дна (антиперистальтика матки). Вторичная слабость схваток развивается после энергичного периода родовой деятельности. Правильные и достаточной силы схватки постепенно ослабевают, амплитуда их уменьшается, продолжительность укорачивается, ритм их замедляется, после чего нередко наступает полное прекращение схваток на более или менее длительный срок. Возбудимость мышцы матки при этом резко понижается, и в ответ на механическое, физическое и медикаментозное раздражение матка совсем не реагирует или реагирует лишь слабыми и короткими сокращениями.

Клиническая картина чрезмерно сильных схваток следующая: схватки начинаются бурно, следуя одна за другой в очень малые промежутки времени (через 20—25 с). Маточный зев раскрывается быстро и часто разрывается шейка. Судорожные схватки сопровождаются сильной болью в нижнем отделе матки. Схватки проходят одна за другой почти без пауз. Они вызывают беспокойство у роженицы. Матка при пальпации плотной консистенции, болезненная, маточный зев не раскрывается из-за спазма шейки, плод по родовым путям не продвигается. Судорожные схватки или потуги являются нередким симптомом начинающегося разрыва матки.

Первичная и вторичная слабость родовой деятельности удлиняет как первый, так и второй период родов, часто приводит к оперативным вмешательствам и возникновению осложнений.

Чрезмерно сильные (бурные) потуги сопровождаются интенсивными сокращениями мышц брюшного пресса. Плодоизгнание

заканчивается через несколько потуг. Нередко плодный пузырь не успевает вскрываться и плод рождается вместе с оболочками. Такие роды называются стремительными.

Клинико-статистические исследования нарушений сократительной функции матки. Среди всех нарушений сократительной функции матки в родах наиболее часто выявляется слабость родовых сил — у 10% рожениц. При этом первичная слабость родовой деятельности наблюдалась у 82%, вторичная — у 18% рожениц. Причем она отмечена у 84% первородящих и у 16% повторнородящих.

Эта патология родов сочетается с преждевременным (36%) и ранним (34%) излитием околоплодных вод. Она чаще встречается в молодом возрасте (от 20 до 25 лет).

В последнее время в структуре слабости родовой деятельности отмечается тенденция к росту числа случаев вторичной слабости родовой деятельности, протекающей по типу утомления матки в родах.

Утомление матки в родах коррелирует с рождением детей массой более 4 кг — у 25,4% рожениц. По нашим данным, в настоящее время до 20% новорожденных рождается массой 4 кг и более.

Если процент мертворождений при неосложненных родах в последнее время имеет тенденцию к стабилизации и, по нашим данным, составляет 1,28 (12,8 на 1000 живорожденных), то при слабости родовой деятельности процент мертворожденных детей увеличился по сравнению с прошлыми годами и составляет 10,9.

Причинами мертворождаемости при слабой родовой деятельности являются внутриутробная асфиксия плода (52%), кровоизлияние в мозг (26%), внутриутробная пневмония (10%), уродства развития (10%), конфликт между матерью и плодом по системе резус и АВ0 (2%).

Наряду с этим выявляется тенденция к росту перинатальной патологии и смертности. Если в 1970 г. перинатальная смертность при слабости родовой деятельности составляла 148 на 1000 живорожденных, то в 1978 г. она была 198 на 1000 живорожденных.

Рост перинатальной смертности произошел в основном за счет увеличения смертности в первые 3 сут жизни (67%); в ранний неонатальный период (первые 6 сут жизни); в 4,5 раза чаще новорожденные умирают у матерей, роды которых сопровождались слабостью родовой деятельности. Причины смертности доношенных и недоношенных новорожденных различные. Так, если у детей массой более 4 кг основными причинами смер-

ти были нарушения мозгового кровообращения (43%), асфиксия и ателектаз легких (21%), уродства развития (20%), пневмония (10%), гемолитическая болезнь (6%), то у недоношенных детей (массой менее 2 кг) — асфиксия и ателектаз легких (46%), нарушения мозгового кровообращения (23%), пневмонии (16%), уродства развития (12%), гемолитическая болезнь (3%). При слабости родовой деятельности в 34,5% случаев роды заканчиваются оперативными методами: акушерские щипцы (6,5%), вакуум-экстракция плода (8,7%), кесарево сечение (4,8%), плодоразрушающие операции (2,5%), извлечение плода за тазовый конец — (12%).

Необходимо подчеркнуть, что несмотря на проводившуюся профилактику и лечение внутриутробной гипоксии плода последняя в 27,6% случаев являлась причиной низкой оценки состояния новорожденного по шкале Апгар (1—6 баллов). Из них в первые 6 сут жизни умерло 15,3% новорожденных (в основном дети, получившие при рождении 4 и менее балла).

Нарушения сократительной функции матки в родах в 50,7% случаев сопровождаются маточными кровотечениями (кровопотеря более 400 мл), основными причинами которых являются гипотонические состояния матки в послеродовый и ранний послеродовый периоды (86,5%), травмы мягких родовых путей (7,9%), нарушения в системе свертывания крови (5,6%). Разрывы шейки матки встречались у 29%, разрывы промежности — у 26,5% рожениц. Несмотря на профилактическое применение антибиотиков и сульфаниламидов с целью профилактики септических осложнений в родах при данной патологии в послеродовый период отмечались эндометриты (21%), гнойные маститы (19,3%), расхождение швов на промежности (22,8%), субинволюция матки (20,7%), лохиометра (15%), травматический симфизит (2,2%).

Таким образом, слабость родовой деятельности играет ведущую роль в возникновении перинатальной патологии и смертности, материнского и детского травматизма, маточных кровотечений и послеродовых септических осложнений. Мы склонны считать, что слабость родовой деятельности имеет прямую связь с акселерацией внутриутробного плода и матери. В настоящее время рожают в основном беременные, которые появились на свет уже в период акселерации. Изменение структуры слабости родовой деятельности, то есть учащение случаев вторичной слабости родовых сил, мы связываем с увеличением массы внутриутробного плода, являющейся причиной перерастяжения нервно-мышечного аппарата матки при беременности и затяжных родах (известно, что размеры таза матери остаются стабильными

на протяжении последних пятидесяти лет). Нельзя не учитывать и того, что между появлением ранней менструальной функции у девочек (10—12 лет) и до беременности (23—25 лет), как правило, проходит от 13 до 15 лет. Длительный период между началом менструаций и беременностью, по-видимому, приводит к клинически незаметному истощению эндокринного аппарата женщин и, в первую очередь, функции половых желез. В настоящее время значительно чаще, чем раньше, наблюдаются случаи нарушений овариально-менструального цикла по типу ановуляторных маточных кровотечений, или гипоменструального синдрома. При этом матка способна воспринять оплодотворенную яйцеклетку, обеспечить плодное яйцо пластическим и энергетическим материалом в ранние и поздние стадии развития. Однако нервно-мышечный аппарат матки у таких беременных не достигает полноценного биологического созревания к родам в связи с недостаточным синтезом эстрогенных гормонов фетоплацентарным комплексом, что и приводит к развитию слабости родовой деятельности.

Современные аспекты этиологии и патогенеза нарушений сократительной функции матки в родах. Оптимальные условия течения родового процесса в целостном организме и координация жизненно важных функций в этот период обеспечиваются центральными механизмами регуляции и роль их бесспорна.

Получение препаратов задней доли гипофиза (питуитрин), а в дальнейшем синтез окситоцина показали высокую их специфичность в отношении не только усиления спонтанных сокращений матки *in vitro* и *in vivo*, но и возбуждения сокращений миометрия, находившегося в состоянии функционального покоя.

В эксперименте и клинике показано, что слабость родовой деятельности является следствием высокой активности окситоциназы крови, разрушающей окситоцин. Установлено, что одновременное введение питуитрина и эстрогена при слабости родовой деятельности повышает тономоторный эффект питуитрина. Это дало основание говорить об ингибирующем действии эстрогена на окситоциназу. К сожалению, до последнего времени не было представлено убедительных данных, подтверждающих описанный выше механизм развития слабости родовой деятельности. Холинэстераза и окситоциназа крови могут иметь определенное значение для снижения уровня веществ, разрушаемых этими соединениями, однако к функции органов это может не иметь отношения. Применение ингибитора холинэстеразы прозерина оказалось малоэффективным в лечении слабости родовой деятельности, несмотря на повышение содержания ацетилхолина в крови.

Болле 40 лет тому назад стало известно, что половые гормоны эстроген и прогестерон различно действуют на двигательную активность матки: первые усиливают ее, вторые — угнетают. Широкое практическое применение их для целей возбуждения и угнетения сокращения матки стало возможным лишь со времени синтеза этих гормонов. Было также показано, что функциональное состояние матки можно поддерживать длительное время после удаления яичников введением половых гормонов в соответствии с менструальным циклом. С наступлением беременности и в динамике ее развития половые гормоны яичника (в ранний период беременности), а в дальнейшем плацента оказывают решающее влияние на нормальное развитие плода и процессы, определяющие функцию матки и реакции материнского организма на беременность. Клиницистами доказано, что одной из главных причин невынашивания плода является гормональная недостаточность яичников и плаценты. Гормональная коррекция этих нарушений (эстрогены + прогестерон) давала положительный эффект во всех случаях патологии беременности данного генеза, если применение ее было своевременным (П. Г. Шушания, 1958). В последние 15—20 лет началось интенсивное изучение механизма действия на матку эстрогенов и прогестерона в состоянии вне беременности и в ее динамике. Особый интерес для клиницистов представляли исследования по механизму гормональной регуляции функции матки во время беременности и в родах. Эстрогенные гормоны, стимулирующие спонтанную возбудимость матки, стали широко применяться в клинике нередко в очень больших дозах. Экспериментально было показано (Н. С. Бакшеев, 1960), что наиболее благоприятное течение биохимических реакций в тканях матки создается в том случае, когда вводимая для стимуляции матки доза эстрогена составляет 300—500 мг/кг. Дозы эстрогенов, превышающие физиологические в несколько раз, приводят к нарушению энергетического обмена и подавлению возбудимости матки.

В настоящее время накоплен большой клинический материал по применению эстрогенов в сочетании с питуитрином и окситоцином (В. П. Михедко, 1958; Л. В. Тимошенко, 1965; Н. С. Бакшеев, 1970).

За последнее десятилетие привлекли внимание биологов и клиницистов два новых биологически активных соединения — серотонин и группа простагландинов, один из которых — простагландин $F_{2\alpha}$ — обладает достаточно высокой избирательностью в отношении стимуляции моторной функции матки. Практическое применение этих соединений в клинике для стимуляции родовой деятельности показало их высокую эффективность.

С. С. Демяненко (1977) показал, что для обеспечения нормальной сократительной функции матки кроме окситоцина необходимы и другие утеротомоторные соединения, которые накапливаются в матке и крови рожениц (серотонин, катехоламины).

Е. Т. Михайленко и С. С. Демяненко (1975) установили, что содержание серотонина в мышце матки при слабой родовой деятельности (первый период родов) составляет 75 нг/мл, что значительно ниже, чем при нормальной родовой деятельности. В крови рожениц в середине первого периода родов среднее содержание серотонина для женщин с первичной слабостью составляет 35 нг/мл, а во второй период родов снижается до 25 нг/мл. Отмечается также понижение содержания серотонина и в других биологических объектах (плацента, околоплодные воды, кровь плода). Представленные данные свидетельствуют об участии серотонина в сократительной функции матки, поскольку низкие его показатели всегда отмечаются при слабости родовой деятельности. Наши исследования дают основание считать, что при значительном утомлении матки в связи с длительными родами (вторичная родовая слабость) мы наблюдаем снижение содержания серотонина в крови, степень которого зависит от длительности утомления матки и роженицы.

Для изучения возможной роли серотонина в развитии родовой слабости мы в эксперименте изучили содержание его и активность моноаминоксидазы в миометрии рога матки при нормальных родах и экспериментально вызванном его утомлении. Создать модель слабости родовой деятельности у животных, которая отвечала бы различным клиническим формам данной патологии, пока не представляется возможным. Поэтому мы использовали экспериментальную модель утомления рога матки, которая дает возможность вызвать аналогию патологических состояний при родах, наблюдаемую в клинике при наличии механического препятствия для продвижения плода (сужение таза, клинически узкий таз при крупном плоде, механические препятствия в области мягких тканей родовых путей). У женщин данной группы развитие и течение родовой деятельности в пределах первых суток обычно не отличается от нормальных родов. В дальнейшем в связи с большой длительностью механической активности миометрия у большинства из них отмечается ослабление родовой деятельности, вплоть до полного ее прекращения. В клеточных структурах и энергетическом обмене матки возникает комплекс патологических явлений. Уровень гуморальных факторов, регулирующих родовую деятельность у этой группы рожениц до развития утомления, не отличается от аналогичного уровня при нормальных родах. Экспериментальная модель сла-

бости сокращения матки, описание которой приведено ниже, может соответствовать только этим клиническим формам вторичной слабости родовой деятельности.

У крольчих на 10—12-й день после спаривания вскрывали брюшную полость и на проксимальный конец одного из беременных рогов накладывали кольцо из пластмассовой нити. Подсчитывали число плодов во втором роге. В последние 1—2 дня беременности за этими животными проводилось круглосуточное наблюдение, чтобы не пропустить начало родов. После рождения всех плодов свободного рога фиксировалось время начала периода утомления второго рога, на которое было наложено кольцо. Исследования ряда показателей в мышце утомленного рога по сравнению с показателями нормального (со спонтанной родовой деятельностью) проводились через 1,5—2 и 4 ч после начала утомления. Исследования показали, что содержание серотонина в нормальном роге во время родов или сразу после рождения последнего плода колеблется в пределах 192—285 нг/г сырой ткани. Среднее содержание для 30 исследований составляет $231 \pm 15,59$ нг/г ($P < 0,01$). Утомление рогов матки крольчих до 2 ч приводит к снижению содержания серотонина до $160 \pm 13,42$ нг/г ($P < 0,01$). При утомлении рогов до 4 ч содержание серотонина уменьшается значительно, а у части животных достигает 30—40% исходного количества. Наряду с уменьшением содержания серотонина повышается активность моноаминоксидазы миометрия утомленного рога. Активность MAO в нормально рожающем роге (контроль) в среднем (из 30 опытов) составляла $67,8 \pm 9,62$ мкг/мг белка за 1 ч, в утомленном роге матки — $109,5 \pm 13,72$ мкг/мг белка за 1 ч ($P < 0,05$).

Представленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют об участии серотонина в генезе слабости родовой деятельности. Таким образом, серотонин оказывает значительное избирательное тономоторное действие на половые органы женщин и центры нейроэндокринной регуляции. В настоящее время установлено, что матка при беременности и в родах способна накапливать в своих клеточных субстанциях серотонин.

Особое значение амина выявлено в развитии беременности и родов. Клинически и экспериментально достоверно установлено, что пусковой механизм родовых сокращений миометрия матки и динамика их развития зависят от уровня серотонина в крови, матке, плаценте и околоплодных водах (С. С. Демяненко, 1977). Выявлена очень тесная функциональная связь эстрогенов, серотонина и сократительной функции матки при родах. Однако многие интимные стороны механизма сокращения миометрия в этом процессе остаются не раскрытыми и требуют дальнейших

исследований с целью установления роли амина в отдельных звеньях сложного процесса нормальной родовой деятельности и в патогенезе ее слабости. Учитывая, что матка относится к органам с автономной системой самовозбуждения, значимость гуморальных и нейрогуморальных факторов регуляции ее функции приобретает решающее значение. Среди этих факторов серотонин является одним из ведущих.

Проблема первичной слабости родовой деятельности может быть решена при том условии, если мы научимся регулировать биологическое созревание нервно-мышечного аппарата матки к родам.

Патогенез первичной слабости родовой деятельности нам представляется следующим образом. В основе патогенетической цепи нарушений сократительной функции матки в родах является недостаточный синтез эстрогенов фето-плацентарным комплексом в динамике беременности. Это обуславливает недостаточное биологическое созревание нервно-мышечного аппарата матки к родам (нарушается его морфология; снижается синтез сократительного белка — актомиозина с уменьшением его АТФ-азной активности в миометрии; нарушается синтез в мышце матки донаторов энергии, и в первую очередь АТФ и гликогена, электролитов Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , микроэлементов, особенно кобальта, меди, цинка и марганца); сохранение прогестеронового блока к началу родов; пониженную продукцию во время беременности и родах биологически активных веществ (окситоцина, простагландинов, серотонина, ацетилхолина, катехоламинов, кининов и др.).

При этом выявляется высокая активность ферментов, разрушающих биологически активные вещества (окситоциназы, моноаминоксидазы, ацетилхолинэстеразы, кининазы) и простагландин $F_{2\alpha}$; снижение активности окислительных ферментов и интенсивности окислительных процессов, напряжения и потребления кислорода, гипоксия и ацидоз в мышце матки, что приводит в свою очередь к повышению чувствительности β -адренорецепторов и угнетению α -адренорецепторов миометрия, а также способствует повышению активности аденилатциклазы, синтезирующей в большом количестве циклическую АМФ, излишки которой являются ингибитором сократительной активности миометрия; гипопротеинемия за счет снижения синтеза альбуминов.

Ацидоз в миометрии сопровождается снижением активности электробиологических свойств мембраны клеток миометрия, синхронно падает электрическая и механическая активность клеток миометрия и реактивность ее к окситолическим веществам; на-

рушается гемодинамика в матке, особенно страдает венозное кровообращение.

Недостаточная продукция эстрогенов во время беременности приводит к слабому развитию нервных рецепторов или преждевременной денервации нервных проводников, обеспечивающих в родах связь между маткой и соответствующими нервными проводниками спинного и головного мозга.

Все перечисленные выше факторы характеризуют недостаточное биологическое созревание нервно-мышечного аппарата матки к родам, что и является основной причиной развития слабости родовой деятельности.

Наряду с этим этиологическими факторами первичной и вторичной слабости родовой деятельности могут быть дискоординация или торможение в коре головного мозга «доминанты родов»; слабая возбудимость нервных окончаний (рецепторов) в результате недостаточных гормональных влияний, нарушение проводимости нервных импульсов по нервным проводникам в спинной и головной мозг; токсическое (инфекционное) поражение миометрия и фармакологически не допустимое введение больших доз эстрогенов, обезболивающих и стимулирующих (окситоцин, простагландины) веществ, поражение (угнетение) в миометрии механо-, баро-, хемо- и терморепцепторов; хроническая гипоксия плода и дистрофические изменения в плаценте (токсикозы беременных, гипертоническая болезнь, эндокринные заболевания, вирусные и паразитарные инфекции, зоонозы и др.); конфликт между матерью и плодом по системам Rh и АВ0; пороки развития половых органов, дистрофические изменения в миометрии, токсическое поражение его септической инфекцией; тяжелые поражения сердца, печени и почек; страх перед родами и в родах, физическая и психическая усталость роженицы, роды, сопровождающиеся сильной болью, или недостаточное обезболивание родов; различные конфликтные ситуации между роженицей и медицинским персоналом.

Факторы повышенного риска развития слабости родовой деятельности. В настоящее время большое значение уделяется выявлению у беременных факторов риска по развитию слабости родовой деятельности. Основными из них являются следующие.

Нарушения менструального цикла в прошлом. Длительное первичное бесплодие и самопроизвольные аборты в анамнезе. Недостаточная функция фето-плацентарного комплекса с гипострогенемией. Токсикозы второй половины беременности. Первичная слабость родовой деятельности и гипотонические маточные кровотечения при прошлых родах. Перерастяжение стенок беременной матки любой этиологии. Перенесенные операции на

матке и придатках. Оперативные родоразрешения в прошлом (щипцы, вакуум-экстракция, кесарево сечение). Различные формы сосудистой дистонии беременных (артериальная гипотония и гипертония). Гипогликемический синдром без сахарного диабета. Различные экстрагенитальные заболевания (сердечные, почки, печени). Эндокринопатии различного происхождения (ожирение, сахарный диабет). Дизэнцефалопатия. Узкий таз (анатомический и клинический). Неправильные положения и ягодичные предлежания плода. Недостаточность развития мышц передней брюшной стенки и тазового дна. Неосложненные и осложненные искусственные аборты. Воспалительные заболевания женских половых органов (специфические и неспецифические). Переносимая и иммуноконфликтная беременность. Первая беременность у пожилых и юных рожениц. Анте- и интранатальная смерть плода неясной этиологии в прошлом. Гипопротеинемия и анемия беременных. Гипопротеинемия и метаболический ацидоз, сопровождающие данную беременность. Гипотрофия и дистрофия плода при данной беременности. Грипп и аденовирусные инфекции, перенесенные при данной беременности и приведшие к фето-плацентарной недостаточности.

Все женщины с указанными выше факторами риска должны состоять в женской консультации на специальном учете и за 10—12 дней до родов их нужно госпитализировать в отделения дородовой подготовки или патологии беременных (на профилактическую койку) для проведения комплексной подготовки к родам.

Комплексный метод дородовой подготовки беременных с повышенным риском развития слабости родовой деятельности. На основании данных литературы, а также результатов собственных клинико-лабораторных исследований (Е. Т. Михайленко, 1978) разработан комплексный метод дородовой подготовки беременных с повышенным риском развития слабости родовой деятельности.

Комплексный метод дородовой подготовки беременных включает следующие ежедневные назначения до родов гормональных и лекарственных препаратов на протяжении 7—10 дней.

Эстрадиола дипропионат — по 300—500 МЕ на 1 кг массы внутримышечно 1—2 раза в сутки.

Серотонин — по 10 мг внутримышечно через день до 5 введений (1% — 1,0 серотонина разводится в 5 мл 0,5% раствора новокаина и ex tempore вводится внутримышечно).

Галаскорбин по 1,0 внутрь 3 раза в день.

Глютаминовая кислота — по 1,0 внутрь 3 раза в день (после приема препарата полоскать рот 2% раствором натрия бикарбоната).

Кобальта хлорид — 2% раствор по 25—30 капель 3 раза в день.

Арахиден — по 20 капель 2 раза в день во время еды (1).

Кальция хлорид — 10 мл 10% раствора внутривенно вместе с 20 мл 40% глюкозы 1 раз в день.

Калия хлорид — 10% раствор внутрь по 1 столовой ложке 3—4 раза в день.

Тиамин (витамин В₁) — 5% раствор по 1 мл или 100 мг кокарбоксилазы внутримышечно 1 раз в день.

Альбумин — 10% раствор по 100 мл внутривенно через день до относительной нормализации белка (альбуминовой фракции) в сыворотке крови.

Натрия бикарбонат — 7% раствор по 50 мл внутривенно через день сразу после введения альбумина (через одну и ту же систему для переливания) до относительной нормализации кислотно-щелочного равновесия в венозной крови.

Оксигенация (желательно в гипербарических условиях) — ежедневно по 30 мин на протяжении всей дородовой подготовки. Обычно оксигенация проводится через герметическую маску, при этом в системе повышается давление до 0,2—0,3 атм.

Профилактика слабости родовой деятельности путем стимуляции синтеза эндогенного простагландина F_{2α} (по Е. Т. Михайленко и М. Я. Чернега, 1978). Нами разработан метод синтеза эндогенного простагландина (ПГ) из ненасыщенных жирных кислот (НЖК). Простагландин F_{2α} обладает высокой сократительной активностью, действующей на миометрий, что послужило основанием к применению его в клинике для родовозбуждения и родостимуляции. Предшественником и источником синтеза простагландина является арахидоновая кислота, связанная в организме с фосфолипидами. Биосинтез простагландина осуществляется при помощи фермента ПГ-синтетазы с участием глутатиона. При слабости родовой деятельности снижено содержание арахидоновой кислоты в фосфолипиде и лецитине клеточных мембран миометрия, а также происходит уменьшение всех компонентов ряда линолевой кислоты как в фосфолипиде, так и в лецитине (Samsiol, 1975).

Стимуляция эндогенного простагландина возможна при одновременном введении в организм беременной полиненасыщенных жирных кислот в виде линетола, арахидена, интралипида или эссенциале, содержащих в большом количестве арахидоновую кислоту, а также при введении глутатиона и гепарина с одновременной ингаляцией кислорода и облучения кварцем поясничной области. Схема введения препаратов и методика подготовки следующая.

Дородовая подготовка длится 7—10 дней у женщины с высоким риском развития слабости родовой деятельности.

Линетол — по 1 столовой ложке или арахиден по 20 капель 2 раза в день (утром и вечером во время еды).

Глутатион — по 100 мг 3 раза в день перед едой.

Гепарин — по 1500 ЕД внутримышечно на 3-й и 6-й день подготовки.

Ингаляция кислорода — 2 раза в день по 30 мин, лучше в гипербарических условиях, или кислородная пена 2 раза в день (утром и вечером).

Ультрафиолетовое облучение поясничной области ежедневно (субэритемная доза).

Клиническая практика показала высокую эффективность данного метода дородовой подготовки, который проводился на фоне введения эстрогенных гормонов.

Электроанальгезия как метод подготовки беременных к родам и профилактики слабости родовой деятельности. Импульсные токи в системе подготовки беременных к родам с целью профилактики слабости родовой деятельности в настоящее время широко внедряются в практику. Для регуляции функционального состояния коры головного мозга, усиления родовой деятельности электроанальгезия проводится за 2 нед до родов. Продолжительность сеанса — 60—90 мин. Применяется аппарат «Электронаркон-2». Электроанальгезия проводится через день, на курс 8—10 процедур. Стандартные электроды из нержавеющей стали размещаются в области лба (раздвоенный катод) и шеи, под сосцевидными отростками (раздвоенный анод). Обязательно использование прокладок из 6—8 слоев марли, смоченной физиологическим раствором и расположенной между кожей пациентки и электродами. Воздействие начинают после установки частоты импульсов 160 Гц. После прекращения покалывания в точках наложения электродов увеличивают выходное напряжение.

Электроанальгезия проводится при силе тока от 1,5 до 2,5 мА, частоте колебаний импульсов от 500 до 750 Гц. Аппарат генерирует прямоугольный импульсный ток.

Подготовка к родам проводится у женщин с высоким риском развития слабости родовой деятельности, особенно при токсикозах беременных. В первую фазу электроанальгезии (период адаптации) определяется порог чувствительности к действию тока. В конце этой фазы уменьшается эмоциональное напряжение, страх перед родами, появляется ощущение приятного расслабления и тепла, снижается реакция на внешние раздражители; беременная находится как бы в состоянии повышенной внушаемости. По мере углубления воздействия током наступает вторая фаза электроанальгезии — период стабилизации признаков вегетативного равновесия, когда с уменьшением влажности кожных покровов и расслаблением мышц нормализуется пульс, дыхание и артериальное давление. В дальнейшем наступает стабилизация этих показателей, дремотное состояние, которое может перейти в сон.

Противопоказаниями к проведению электроанальгезии являются тяжелые формы сердечно-сосудистых болезней, заболева-

ний почек и туберкулез легких. Абсолютными противопоказаниями для проведения электроанальгезии являются: заболевания ЦНС в результате органических и травматических повреждений, нервные и психические заболевания. Нельзя сочетать импульсные токи с психотропными препаратами, транквилизаторами, седативными средствами, анестетиками, которые могут способствовать углублению воздействия электроанальгезии вплоть до электронаркоза.

Комплексную родовую подготовку, как правило, проводят в условиях стационара под контролем основных клинических и биохимических исследований крови, а также состояния внутриутробного плода (ЭКГ и ФКГ плода).

При наличии отеков и признаков нефропатии на протяжении 5—6 дней назначают диуретики (в зависимости от чувствительности к ним): гипотиазид — 25 мг 3 раза в день или фуросемид — 50 мг 2 раза в день (не более 5 дней). При токсикозах второй половины беременности комплексное лечение проводят по методике Н. С. Бакшеева или И. П. Иванова в сочетании с подготовкой беременной к родам.

После гормональной и медикаментозной подготовки матки к родам родовозбуждение (при наличии показаний к нему) проводят следующей родоактивирующей смесью: 10 ЕД окситоцина или 30 мг серотонина разводят в 350—400 мл 5% глюкозы, к которой добавляют 100 мг кокарбоксилазы и 5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты. Ее вводят внутривенно, капельно.

Перед родовозбуждением предварительно определяют степень созревания шейки матки к родам и готовность матки к сократительной деятельности, то есть ее реактивность к окситоцину, серотонину и кальцию.

Методы определения готовности матки к родам. По мере окончания нормального срока беременности нарастает темп динамического процесса готовности матки к родам, о чем судят по следующим признакам.

Изменения в шейке матки. В процессе беременности нарастает ее размягчение, укорочение и зияние шеечного канала. Эти изменения выявляются при пальпации перед родами и характеризуют ее как зрелую к родам.

В процессе беременности в шейке матки хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота (кислые мукополисахариды) деполимеризуются в результате воздействия гиалуронидазы, что способствует расщеплению коллагеновых волокон и увеличению гидрофильности тканей шейки матки. Изменения состава основного вещества шейки матки и частичное рассасывание коллагеновых волокон начинаются во влагалищной части шейки матки,

распространяясь постепенно от наружного зева к внутреннему. В результате такого процесса область внутреннего зева размягчается и раскрывается.

В настоящее время различают две разновидности созревания шейки матки: незрелую и зрелую. Незрелая шейка находится в элевации и отклонена в сторону от проводной оси таза. Зрелая шейка опускается книзу и располагается наружным зевом на уровне межспинальной линии, строго по проводной оси таза.

Зрелость шейки матки в норме у 90% женщин отмечается уже за 10 дней до спонтанного начала родов. Зрелая шейка матки накануне родов чаще определяется у повторнородящих.

Цитологическая картина влагалищных мазков. На основании цитологической картины влагалищных мазков (из боковых стенок влагалища) можно судить о насыщении организма женщины половыми гормонами (эстрогенами и прогестероном), а также определить качественные сдвиги в гормональном балансе организма женщины во время беременности и перед родами.

Наличие в мазках преимущественно базофильных (цианофильных) клеток указывает на преобладание прогестерона. Преобладание эозинофильных (ацидофильных) клеток свидетельствует об увеличенном содержании (активности) эстрогенных гормонов.

За 2 нед до родов различают 4 типа влагалищных мазков.

I — «поздний срок беременности». В мазке наблюдается преобладание ладьевидных и промежуточных клеток в соотношении 3:1, образующих типичные скопления. Лейкоциты и слизь отсутствуют. Цитоплазма клеток контрастна, базофильна. Эозинофильных клеток менее 1%, пикнотический индекс до 3%.

II — «незадолго до родов». Характерные скопления клеток начинают распадаться, встречаются изолированные клетки. Соотношение ладьевидных и промежуточных клеток 1:1, увеличивается количество поверхностных клеток. Лейкоциты и слизь отсутствуют. Эозинофильный индекс около 2%, пикнотический — до 6%.

III — «срок родов». Мазки отличаются почти полным отсутствием ладьевидных клеток, преобладанием промежуточных и поверхностных клеток, расположенных небольшими группами или изолированно. Количество слизи и лейкоцитов в мазках заметно увеличивается, эозинофильный индекс повышается до 8% и пикнотический — до 15—20%.

IV — «несомненный срок родов». В мазках преобладают поверхностные клетки (40—80%), расположены они, как правило, изолированно. Окраска цитоплазмы неяркая, границы клеток не всегда четкие. Эозинофильный индекс возрастает до 20%,

пикнотический — до 40%. Фон мазка темный, «грязный», с большим количеством слизи и лейкоцитов. Таким образом, первые два типа мазков свидетельствуют о неготовности организма беременной к родам, а последние два типа мазков указывают на готовность его к родам.

Особое практическое значение имеет определение цитологической картины влагалищных мазков перед возбуждением родовой деятельности или в динамике введения эстрогенных гормонов беременным с целью подготовки нервно-мышечного аппарата матки к родам. Обычно реакция влагалищного эпителия на внутримышечное введение эстрогенов у беременных проявляется через 48 ч.

Окситоциновый тест. Реакция миометрия на введение окситоцина зависит от срока беременности и готовности организма беременной к родам. Чем ближе к сроку родов, тем выше чувствительность миометрия женщин на введение окситоцина. Для определения чувствительности миометрия к окситоцину используют внутривенное введение пороговой дозы окситоцина, способной вызвать сокращения матки. Эта проба называется окситоциновым тестом.

Тест чувствительности матки к окситоцину заключается в определении минимального количества внутривенно введенного окситоцина, которое способно вызвать схватку (0,03—0,05 ЕД). Введение большой дозы окситоцина всегда сопровождается сокращением матки и не может учитываться как положительный тест.

Методика определения теста: берут 1 ЕД (0,2 мл) окситоцина и разводят в 100 мл 5% раствора глюкозы. При таком разведении в 1 мл приготовленного раствора содержится 0,01 ЕД окситоцина. В шприц набирают 10 мл раствора (0,1 ЕД окситоцина). В вену локтевого сгиба медленно вводят 3—5 мл раствора и следят за появлением первой схватки. Схватка регистрируется гистерографом или пальпаторно. Окситоцин оказывает действие на матку через 35—45 с. Положительный окситоциновый тест указывает на возможность спонтанного наступления родов в течение ближайших 1—2 сут. Его необходимо использовать перед родовозбуждением окситоцином. При этом чувствительность матки не зависит от возраста беременной и от первой или повторной беременности.

Серотониновый тест — реакция мышцы матки на введение серотонина также зависит от степени готовности ее к родам. Тест чувствительности матки к серотонину заключается в определении минимального количества введенного серотонина, которое способно вызвать схватку (0,4 мг).

Методика определения теста: 40 мг серотонина разводят в 100 мл 5% раствора глюкозы. При таком разведении в 1 мл приготовленного раствора содержится 0,4 мг серотонина; 1 мл приготовленного раствора серотонина разводят

в 10 мл 5% глюкозы, медленно (на протяжении 3—5 мин) вводят внутривенно и следят за реакцией (сокращением) матки. При положительной реакции на серотонин матка реагирует сокращениями и повышением тонуса миометрия через 3—5 мин от начала введения. Тонус и схватка регистрируются так же, как и при введении окситоцина.

Определение чувствительности матки к кальция хлориду. Медленно, на протяжении 2—3 мин вводят внутривенно 10 мл 10% раствора кальция хлорида. При положительной реакции мышцы матки через 2—3 мин от начала введения повышается тонус миометрия, что указывает на готовность мышцы матки к сократительной деятельности.

Готовность организма беременной женщины к родам определяют следующие признаки.

1. Наличие полностью сформировавшейся в коре головного мозга доминанты родов, то есть возникновение в ЦНС очага возбуждения. В процессе его формирования, с одной стороны, усиливается афферентная импульсация, исходящая из матки и плода, а с другой — осуществляется сопряженное торможение всех остальных реакций, не имеющих прямого отношения к родовому акту.

2. Биологическое созревание нервно-мышечного аппарата матки к родам под воздействием гормональных веществ — эстрогенов, прогестерона, хорионического гонадотропина и др. При этом отмечено повышение содержания (синтеза) в миометрии биологически активных веществ (окситоцина, серотонина, простагландинов, ацетилхолина, кининов, катехоламинов), а также высокая чувствительность к ним нервно-мышечного аппарата матки. На этом фоне резко снижена активность ферментов, разрушающих биологически активные вещества (окситоциназы, моноаминоксидазы, ацетилхолинэстеразы, кининазы и др.).

3. Увеличение секреции эстриола, имеющего большое значение в процессе созревания шейки матки и подготовке мягких родовых путей к родам. Turnbull (1973) и Csard (1973) указывают, что плод, в частности его гипофизарно-надпочечниковая система, играет важную роль в гормональной регуляции родовой деятельности (гипофиз плода выделяет окситоцин, аналогичный окситоцину матери).

4. Увеличение активности α -адрено-, м-холино-, серотонино- и гистаминорецепторов в миометрии и снижение активности β -адренорецепторов; повышение содержания биоэнергетических факторов (АТФ, гликоген), электролитов (кальций, калий, натрий, хлор), микроэлементов (медь, кобальт, железо, цинк), обеспечивающих наряду с эстрогенами высокую биоэлектрическую активность миометрия.

5. Высокая АТФ-азная активность актомиозиновой системы миометрия под воздействием эстрогенных гормонов. Наряду с этим резкое повышение интенсивности и энергетической эффективности окислительных процессов (усиление активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы митохондрий клеток миометрия), увеличение напряжения кислорода и интенсивности его потребления клетками миометрия.

6. Отсутствие прогестеронового блока миометрия в результате изменения соотношения в организме эстрогенов и прогестерона (увеличение уровня эстрогенов).

7. Наличие «зрелой» шейки матки.

8. Цитологическая картина влагалищных мазков должна иметь такой набор клеток влагалищного эпителия, который характеризует III (срок родов) и IV (несомненный срок родов) степень готовности матки к родам по Zidovsky (1964).

9. Положительные окситоциновый, серотониновый, простагландиновый и кальциевый тесты.

Методы регистрации сократительной функции матки. Ряд объективных методов регистрации позволяет выявлять нарушения сократительной функции матки до клинического проявления этих нарушений.

Наружная гистерография позволяет при помощи наружных датчиков через переднюю брюшную стенку регистрировать сокращения матки.

В настоящее время в клинической практике широко применяются кардиотокограф, в котором в одной капсуле размещаются два трансдюсера, улавливающие маточные сокращения, частоту сердцебиения плода и его движения.

При помощи многоканальной наружной гистерографии можно получить информацию о сократительной деятельности матки в разных ее отделах. Метод наружной гистерографии прост и безвреден.

Более точную информацию о начале схваток, их интенсивности и продолжительности можно получить при синхронной регистрации гистерограмм с помощью внутренней токографии (баллонный метод) и наружной многоканальной (трехканальной) гистерографии с тензометрическими датчиками.

Внутренняя гистерография (токография). При помощи внутренней гистерографии более точно (по сравнению с наружной) можно определить силу сокращений матки с помощью датчиков, вводимых в ее полость.

Внутриамниотическое (маточное) давление определяют посредством введения тонкого открытого эластического катетера в амниотическую полость трансцервикально. Трансабдоминаль-

но вводят микробаллончики емкостью 0,02 мл, соединенные с электроманометрами, в различные отделы матки: экстраамниально, интраамниально, в отдельные участки (глубины) миометрия и в межворсинчатое пространство. При этом удается выявить взаимосвязь между особенностями сокращения миометрия в разных отделах матки, распространения сокращения в мышце матки и величиной внутриматочного давления.

Электрогистерография. При электрогистерографии используют способность миометрия вырабатывать электробиологические волны, которые можно регистрировать и усиливать как во время беременности, так и во время родов. В настоящее время метод отведения и регистрации биопотенциалов мышцы матки широко используется в акушерской практике. При этом биопотенциалы мышцы можно регистрировать с различных участков матки. Существуют два способа отведения биопотенциалов матки: прямой — с тела или шейки матки, и непрямой — с передней брюшной стенки. При помощи электрогистерографии можно регистрировать медленные постоянные и быстрые переменные биопотенциалы матки (последние с передней брюшной стенки не регистрируются).

Метод регистрации биоэлектрической активности матки дает объективную информацию о ее функциональном состоянии. Отведение биопотенциалов осуществляется с шейки матки и передней брюшной стенки соответственно проекции беременной матки. По характеру изменений электрогистерограмм можно судить о возбудимости мышцы матки и о ее сократительной функции.

Реография (электроплетизмография) — метод регистрации сокращений матки основан на определении изменения сопротивления матки, находящейся между электродами, через которые пропускается переменный ток высокой частоты. При схватке или потугах (сокращениях матки) изменяется расстояние между электродами, что влечет за собой увеличение межэлектродного сопротивления. Этот метод дает суммарную информацию о сократительной активности всей матки.

По мнению Л. С. Персианинова (1975), реографический метод регистрации гистерограмм обеспечивает получение информации о сокращениях не только передней, но и задней стенки матки.

Радиотелеметрия. В полость матки вводят радиокапсулу, передающую сигналы на расстояние без проводов. Сигналы через антенну, расположенную рядом с роженицей или на ее животе, улавливаются радиоприемником, преобразуются и регистрируются в виде кривых на записывающем устройстве. Транзисторный

передатчик объемом 1,5 см³, работающий на частоте 1,8—2 мГц, способен в течение 72 ч (время работы питающего радиокапсулу элемента) давать непрерывную информацию о внутриматочном давлении.

В настоящее время для регистрации внутриматочного давления используют радиотелеметрическую установку «Капсула». Метод телеметрического исследования сократительной деятельности матки широко внедрен в акушерскую практику. Перед употреблением радиокапсулу обрабатывают 96 % спиртом. Вводят ее через цервикальный канал в полость матки экстраамниально (при целом плодном пузыре), а при излитии околоплодных вод — интраамниально, выше пояса прилегания головки или ягодиц. Вредного влияния капсулы на плод и мать не выявлено. Вслед за плодом «рождается» и радиокапсула.

По мнению С. Н. Давыдова (1970), Л. С. Персианинова и Е. А. Чернухи (1971), применение радиотелеметрии открывает широкие возможности для изучения сократительной функции матки в норме и при ее нарушениях.

Тактика врача при ведении родов, осложненных слабостью родовой деятельности. Слабость родовой деятельности требует максимального внимания врача, ведущего роды. Через 16—18 ч при неэффективной родовой деятельности и при недостаточном раскрытии шейки матки первородящим роженицам необходимо предоставлять медикаментозный отдых не менее чем на 6—8 ч. При правильном применении метода можно добиться у всех рожениц, за исключением случаев выраженного эндометрита в родах, усиления сокращения матки и возбуждения родовой деятельности.

В случаях выраженного метаболического ацидоза внутривенно вводят 5% щелочной раствор натрия гидрокарбоната — 150 мл и белковые препараты — 100 мл 10% альбумина.

После начала активных схваток для ускорения раскрытия шейки назначают спазмолитические средства: 10 мл баралгина внутривенно (препарат обладает спазмолитическим и обезболивающим эффектом), 1% раствор по 2 мл внутримышечно диклофина или димеколина, но-шпа или палерол 2—4 мл, а при ригидности шейки матки производят циркуляторное обкалывание ее следующей смесью: 40—50 мл 0,5% раствора новокаина и 1 мл 0,1% атропина или 2 мл но-шпы или 2 мл палерола и 64 ед. лидазы. При эмоциональном напряжении роженицы (страхе) и раскрытии шейки матки не менее чем на 2,5—3 поперечных пальца (5—6 см) необходимо назначить триоксазин — 200—300 мг 3 раза в сутки.

Беременной или роженице перед началом вызывания схваток следует назначить очистительную клизму, 60 мл касторового масла, общий душ, высококалорийную пищу. При хорошей родовой деятельности после введения родостимулирующей смеси (окситоцина, серотонина или простагландина F₂) роды проводятся, как обычно. Если в течение 2—3 ч от начала введения окситоцина не усиливаются сокращения матки и не увеличивается раскрытие шейки матки, дальнейшая или повторная инфузия его нецелесообразна. Необходимо применить другой метод родостимуляции.

При физической усталости, большом нервном напряжении, ослаблении родовой деятельности, а также после каждых 16—18 ч продолжительности родового акта и недостаточном раскрытии шейки матки необходимо роженице дать отдых (сон). Хорошим снотворным действием обладает баралгин — 10 мл внутримышечно или внутривенно, а также следующая медикаментозная смесь: триоксазин 600 мг + натрия этаминал 200 мг + дипразин 50 мг или промедол 2% 1,0 + но-шпа 2 мл + пипольфен 50 мг; виадрил 50 мг внутривенно; триоксазин 600 мг + этаминал-натрий 100 мг + н-шпа 2 мл + пипольфен 50 мг; натрия оксибутират 20% 20,0 внутривенно + но-шпа 2 мл + пипольфен 50 мг. При необходимости введение препаратов можно повторить через 6 ч.

Хорошим снотворным действием обладает преднион, который вводится внутривенно; 500—1000 мг растворяют в 0,25—0,5% 10,0 новокаина.

В случаях дискоординированной родовой деятельности (сегментарные, судорожные и резко болезненные схватки) нужно назначать газовый анестетик — закись азота и спазмолитические и болеутоляющие вещества (баралгин, атропин, но-шпу, палерол, промедол, триоксазин). При этом хорошее действие оказывает электроанальгезия. Спазмолитические вещества по показаниям можно вводить повторно, 2—3 раза в сутки. При безуспешной нормализации родовой деятельности роженице нужно предоставить медикаментозный отдых, после которого родовая деятельность усиливается в 50% случаев и дальнейшего лечения не требуется.

Параллельно со стимуляцией родовой деятельности необходимо проводить профилактику внутриутробной гипоксии плода: вводить щелочные растворы, глюкозу с инсулином, внутривенно аскорбиновую кислоту, сигетин (2% раствор 2 мл) или зуфиллин, внутримышечно 1000 мкг витамина В₁₂ или 1 мл 1% коамида 1—2 раза в сутки; ингаляция чистого кислорода через герметично укрепленную маску. При возникновении гипоксии

плода следует ускорить родоразрешение, методы выбираются исходя из акушерской ситуации.

При плохой растяжимости шейки матки (после введения лидазы) иногда возникает необходимость боковых разрезов ее, которые следует проводить при раскрытии шейки матки не менее чем на 3—3,5 поперечных пальца (6—7 см).

При ягодичном и ножном предлежании, если упущен момент проведения кесарева сечения (особенно при ножных предлежаниях), общий комплекс родостимуляции можно дополнить введением внутримышечно 5 мл 3% пахикарпина — 3 раза через каждые 3 часа.

Стимуляция родовой деятельности может проводиться также методом применения кожно-головных щипцов. Однако их можно использовать только в исключительных случаях, чаще при мертвом плоде. Родоускоряющий эффект метода невелик.

В настоящее время для углубления лечебного сна применяют аппарат «Электросон-2». Лечение при помощи импульсных токов длится 3 ч и более при силе тока 0,8—1,0 мА и частоте от 150 до 750 Гц. Электроды располагают в области лба (раздвоенный катод) и шеи (раздвоенный анод) — под сосцевидными отростками. Процедура проводится под наблюдением врача-анестезиолога. Лечение при слабости родовой деятельности необходимо проводить с учетом наличия или отсутствия околоплодных вод. При преждевременном излитии околоплодных вод стимуляция родовой деятельности проводится через 4—6 ч от начала отхождения их, после создания эстрогено-серотонино-глюкозо-витамино-кальциевого фона.

Показания к применению медикаментозных методов родовозбуждения и лечения слабости родовой деятельности следующие:

перенашивание беременности;

нефропатия беременных, не поддающаяся консервативному лечению в течение 10—12 дней (в случаях тяжелого течения не более 3—5 дней);

резус-конфликт между матерью и плодом при наличии титра антител 1 : 64 и выше (после проведенного лечения);

мертвый плод;

первичная и вторичная слабость родовой деятельности;

преждевременное и раннее отхождение околоплодных вод (более 4—6 ч) при отсутствии схваток.

Противопоказаниями к применению медикаментозных методов родовывызвания и лечения слабости родовой деятельности являются:

клиническое несоответствие между головкой плода и тазом матери;

наличие у беременных женщин и рожениц тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, туберкулеза легких, болезни печени, тяжелого поражения почек и т. д.;

наличие рубца на матке после перенесенных кесарева сечения, миомэктомии и др.

Методы родовозбуждения и стимуляции родовой деятельности. *Методика родовозбуждения и родостимуляции окситоцином.* В день введения родостимулирующей смеси с окситоцином эстрогены целесообразно вводить вместе с эфиром (30 000 ед. эстрогенов и 1,5 мл наркозного эфира). Через 2—3 ч после введения эстрогенов дважды с промежутком в 30 мин вводится внутривенно 20 мл 40% раствора глюкозы и 10 мл 10% раствора кальция хлорида. Если эстрогены вводятся без эфира, кальция хлорид и глюкозу назначают через 5—6 ч после введения эстрогена.

Для приготовления родостимулирующей смеси окситоцином 5—10 ЕД окситоцина (питуитрина М) разводят в 350—400 мл 5% раствора глюкозы, в эту смесь добавляют 100 мг тиамин и 500 мг аскорбиновой кислоты. Смесь вводят капельно подкожно или внутривенно первые 30 мин по 10—15 капель в 1 мин, в дальнейшем — по 35—40 капель в 1 мин. Необходимо следить за реакцией матки (!).

Перед введением окситоцина проводят окситоциновую пробу. При отрицательной окситоциновой пробе препарат заменяется серотонином.

Методика родовозбуждения и родостимуляции серотонином. В день введения серотонина эстрогены целесообразно вводить в смеси с эфиром (30 000 ед. эстрогенов и 1,5 мл наркозного эфира). Через 3 ч после введения эстрогенов дважды с промежутком в 30 мин вводится внутривенно 20 мл 40% раствора глюкозы и 10 мл 10% раствора кальция хлорида. Если эстрогены вводятся без эфира, кальция хлорид и глюкозу назначают через 5—6 ч после введения эстрогенов в той же дозировке.

Для приготовления родостимулирующей смеси с серотонином 30—40 мг серотонина растворяют в 350—400 мл 5% раствора глюкозы, добавляют 100 мг тиамин (витамин В₁), 500 мг аскорбиновой кислоты. Смесь вводят внутривенно начиная с 8—10 капель в 1 мин. Темп дальнейшего введения серотонина обуславливается степенью активности сокращения матки, но не более 30—40 капель в 1 мин. Необходимо следить за общим состоянием роженицы (!). Сразу при введении серотонина вводится 10 мл 10% раствора кальция хлорида, затем через 30 мин и 1 ч 30 мин от начала введения препарата. Серотонин не вводят при нефропатии и гипертонии.

Методика сочетанного применения серотонина и окситоцина.

В случаях недостаточной эффективности отдельно окситоцина или серотонина нами рекомендуется сочетанное введение этих препаратов. С этой целью 5 ЕД окситоцина и 20 мг серотонина отдельно разводят в 350—400 мл 5% раствора глюкозы, добавляют 100 мг тиамин и 500 мг аскорбиновой кислоты. Смесь серотонина вводят внутривенно капельно начиная с 15 капель, постепенно увеличивая до 30—40 капель в 1 мин. Затем вводят окситоцин. Необходимо следить за реакцией матки и общим состоянием роженицы (!). Сразу при введении родостимулирующей смеси с серотонином вводится 10 мл 10% раствора кальция хлорида, затем через 30 мин и 1 ч 30 мин от начала введения смеси.

Клинические и экспериментальные исследования показали, что серотонин, введенный для стимуляции родовой деятельности до назначения окситоцина, повышает устойчивость дыхательной функции митохондрий клеток миометрия к угнетающему действию окситоцина. Поэтому при упорной слабости родовой деятельности, не поддающейся действию окситоцина, рекомендуется первоначально вводить внутривенно капельно 20—30 мг серотонина с последующим подключением родостимулирующей смеси с окситоцином.

При слабости родовой деятельности снижается интенсивность дыхания митохондрий миометрия. Как показали исследования, окситоцин угнетает процессы дыхания в митохондриях миометрия, что часто приводит к гипоксии плода, а иногда и к внутриутробной его смерти. Серотонин же повышает дыхательную активность митохондрий миометрия, поэтому реже наблюдается гипоксия плода.

Оценивая действие серотонина и окситоцина при слабости родовой деятельности, мы отметили следующее. Оба препарата оказывают влияние на сократительную функцию миометрия, но окситоцин эффективнее. Однако в группе рожениц, у которых проводили стимуляцию родовой деятельности серотонином, отмечается меньшее количество асфиксий новорожденных и мертворождений по сравнению с роженицами, у которых родовую деятельность стимулировали окситоцином. Получены значительно более низкие показатели оперативного родоразрешения и ручных вмешательств в полости матки в послеродовый и ранний послеродовый периоды.

Методика родовозбуждения и родостимуляции ОДА-914 (дезаминоокситоцином). В последнее время в практику родовспомогательных учреждений внедряется синтетический окситоцин — ОДА-914. Его применение не связано с риском появления су-

дорожных схваток и других отрицательных явлений, вызываемых внутривенным введением окситоцина, действие его на миометрий аналогично окситоцину. Препарат ОДА-914 применяют трансбуккально в таблетках (по 25 или 50 ЕД вещества в таблетке) каждые 30 мин на протяжении 5 ч в зависимости от получаемого эффекта. Можно постепенно увеличивать дозу, доводя разовую дозу до 100 ЕД. Доза дезаминоокситоцина должна быть строго индивидуальной. Средняя доза — $520 \pm 32,6$ ЕД. Положительный результат после применения ОДА-914 получен у 89,4% рожениц.

Методика родовозбуждения и родостимуляции простагландином $F_{2\alpha}$. С целью родовозбуждения и стимуляции родовой деятельности с большим успехом применяют также простагландин $F_{2\alpha}$.

Содержимое флакона (5 мг препарата) растворяют в 100 мл 5% раствора глюкозы. Введение раствора начинают с 20 капель в 1 мин (50 мкг/мин), через 1 ч доводят до 30 капель в 1 мин (75 мкг/мин) и еще через 1 ч — до 40 капель в 1 мин (100 мкг/мин). Уже через 15—300 мин после внутривенного введения проявляется высокое тономоторное действие простагландина на миометрий.

При родовозбуждении средняя продолжительность введения простагландина составляет 5 ч, в среднем расходуется 7 мг препарата (при родостимуляции — соответственно 3 ч и 3,5 мг). Простагландин $F_{2\alpha}$ не вызывает изменения сердечной деятельности плода и повышения артериального давления у роженицы. Применяют также синтетический 15-метил-простагландин $F_{2\alpha}$, тономоторное действие которого на миометрий превосходит обычный простагландин $F_{2\alpha}$ в 10 раз.

Наиболее эффективным для родостимуляции и родовозбуждения является сочетанное внутривенное введение окситоцина и простагландина в половинных дозах, по сравнению с введением их в отдельности в полных дозах.

Метод стимуляции родовой деятельности по А. М. Руденко (1978). В основу этой методики положены следующие принципы: создание эстрогено-липидно-белково-витамино-кобальто-кальциевого фона до начала усиления родовой деятельности по Е. Т. Михайленко (1974);

использование 2-часового промежутка времени после введения указанного комплекса лекарственных веществ для создания в организме и в миометрии энергетического резерва;

стимуляция родовой деятельности на протяжении всего периода родов;

поддержание постоянного эстрогено-кальциевого фона;

ведение первого и второго периода родов на фоне непрерывного поступления в организм спазмолитиков;
 предварительная и в последующем систематическая профилактика внутриутробной асфиксии плода;
 регламентированное по времени предупреждение нарушения кислотно-щелочного равновесия;
 эффективное обезболивание родов;
 оксигенотерапия.

Схема стимуляции родовой деятельности следующая.

Эстрадиола дипропионат вводится по 20 000 ЕД на эфире через каждые 3 ч; витамин В₁ 2 мл 6% внутримышечно с последующим повторным введением (при необходимости) такого же количества препарата через 6 ч; 10% раствор кальция хлорида по 10,0 вводится внутривенно через каждые 3 ч до окончания родов.

После первого введения эстрогенов, кальция хлорида и витамина В₁ на протяжении 2 ч внутривенно капельно вводится смесь № 1 (скорость введения смеси — до 40 капель в минуту):

Раствор глюкозы 20%	— 200,0
Раствор глютаминовой кислоты 1%	— 200,0
Кокарбоксилаза	— 200 мг
Аскорбиновая кислота 5%	— 10,0
АТФ	— 4,0
Никотинамид 1%	— 10,0
Сигетин 1%	— 4,0
Инсулин	— 10 ЕД

После введения смеси № 1 роженица принимает внутрь 50—60 мл касторового масла, а после действия кишечника ей ставят очистительную клизму. Затем начинается собственно родостимуляция смесью № 2:

Раствор глюкозы 5%	— 500,0
Окситоцин	— 10 ЕД
Но-шпа	— 8,0
Инсулин	— 8 ЕД

Скорость введения смеси второго состава регулируется так, чтобы в течении 10 мин было 5 схваток. С началом установившейся активной родовой деятельности вскрывается плодный пузырь.

В случае необходимости повторного введения сигетин вводится внутривенно струйно. При органической ригидности шейки матки производят насечки в типичных местах.

Если после введения родостимулирующей смеси № 2 появляется эффективная родовая деятельность, продолжают усиление ее до окончания родов с помощью того же состава, только с половинной дозой но-шпы.

Эстрогены по 20 000 ед. каждые 3 ч вводят для того, чтобы поддержать достаточный сенсibiliзирующий миометрий уровень гормона на протяжении родов и избежать эстрогенового блока маточной мышцы.

Регулярное введение препаратов кальция предполагает постоянную активацию сократительных механизмов в изгоняющем аппарате матки.

Применение электроанальгезии для регуляции родовой деятельности. Ведущую роль в нейрогуморальной регуляции функционального состояния матки, включая родовую деятельность, играют гипоталамус, гипофиз и структуры лимбического комплекса, в первую очередь миндалевидные ядра и корковые образования в височных долях больших полушарий. ЦНС осуществляет высшую и тонкую регуляцию родового акта. Для регуляции родовой деятельности при дискоординации родов, гипертонусе матки, слабости родовых сил используют метод электроанальгезии при помощи аппарата «Электронаркон-1» или «Электронаркон-2». При этом напряжение тока в цепи составляет от 1 до 1,2 мА, частота прямоугольного тока до 750—1000 Гц. Длительность сеанса — 1,5—2 ч и более. Электроанальгезия отрицательного влияния на мать и плод не оказывает. После нее, как правило, нормализуется сократительная деятельность матки.

При электроанальгезии не только исчезают явления дискоординации сокращений матки, но и быстро происходит раскрытие шейки матки, наступает выраженный обезболивающий эффект. Роженица ведет себя спокойно вследствие снижения эмоционального напряжения и болевых ощущений, успокаивается, дремлет или засыпает. Стабилизируется частота пульса, дыхания и величина артериального давления. Благодаря нормализации родовой деятельности улучшается маточно-плацентарное кровообращение, выравнивается сердечная деятельность плода. Регуляция родовой деятельности при электроанальгезии происходит в связи со стимулирующим влиянием импульсного тока на функцию гипоталамуса, гипофиза, ядра лимбической системы и корковые образования височных долей коры больших полушарий.

Применение электроакупунктуры для стимуляции родовой деятельности. В настоящее время внедряется в акушерскую практику метод электроакупунктуры для стимуляции родовой деятельности. Для акупунктуры используются, как правило, две точки: на правой руке точка Ха Гу и на левой ноге точка Сан Инь-цзяо. К серебряным иглам-электродам подключается импульсный электростимулятор в разных режимах стимуляции в зависимости от состояния роженицы и эффекта стимуляции. Электростимуляция матки проводится сериями до 15 мин с короткими паузами. Общая продолжительность электростимуляции до 3 ч. При подключении к иглам-электродам импульсного тока

частотой до 1000 Гц и силе тока 1,5 мА наблюдается сначала активация нервно-мышечного аппарата верхних и нижних конечностей, затем через несколько минут усиливаются схватки или потуги, родовая деятельность постепенно становится интенсивной. Этот метод стимуляции родовой деятельности простой, высокоэффективный, экономичный, не оказывает побочных действий, безопасен для матери и плода. В результате такой стимуляции после развития хорошей родовой деятельности родоразрешение наступает быстро. Наш опыт применения электроакупунктуры для возбуждения и стимуляции родов дает основание рекомендовать его для широкой акушерской практики.

Вызывание и усиление родовой деятельности по Е. Т. Михайленко (1976).

Схема № 1. Возбуждение родовой деятельности

Насыщение организма эстрогенами и другими биологически активными веществами (см. дородовую подготовку матки).

За 5—7 дней до введения окситоцина, простагландина $F_{2\alpha}$ или серотонина ежедневно 1 раз в сутки вводится 20 мл 40% раствора глюкозы и 10 мл 10% раствора кальция хлорида.

В день введения окситоцина, простагландина $F_{2\alpha}$ или серотонина эстрогены целесообразно вводить в смеси с эфиром — 30 000 ед. эстрогенов и 1,5 мл наркотического эфира. (Методику родовозбуждения и родостимуляции см. с. 174).

Параллельно проводится электроанальгезия или электроакупунктура (при недостаточном медикаментозном эффекте), под давлением — ингаляция увлажненного кислорода.

Если окситоцин, серотонин или простагландин не вызвали развития достаточно эффективной родовой деятельности, то через 2—3 ч от начала их введения следует применять пахикарпин (3% раствор по 5 мл через каждые 3 ч, 3 раза); внутрь хинина гидрохлорид по 0,02—0,05 через каждые 30 мин 6 раз. При отсутствии родовозбуждения повторное применение данной схемы должно быть проведено после отдыха (медикаментозного сна), но не раньше чем через 16—18 ч от начала первого родовывзывания или родостимуляции. До и после родовывзывания проводится влагалищное (ректальное) исследование для установления степени раскрытия шейки матки.

Схема № 2. Усиление родовой деятельности (первичная слабость родовой деятельности, преждевременное отхождение вод)

Эстрогены вводятся (эстрадиола дипропионат, желательно в эфирно-масляном растворе) в мышцу ягодицы по 20 000—30 000 ед. (допустимо введение масляных растворов).

Глюкозу (20 мл 40% раствор), кальция хлорид (10 мл 10% раствор) вводят через 30 мин дважды.

Через 2—3 ч после введения эфирно-масляного раствора эстрогена и через 5—6 ч после введения масляного раствора назначают внутривенно капельно окситоцин, серотонин, простагландин $F_{2\alpha}$ с витаминами (см. схему № 1). Возможно сочетание медикаментов с электроанальгезией.

При необходимости введения пахикарпина и хинина руководствоваться соответствующим пунктом схемы № 1.

Схема № 3. Усиление родовой деятельности (вторичная слабость родовой деятельности)

Эстрогены вводят (30 000 ед.) только в эфирно-масляном растворе.

Окситоцин 5—8 ЕД, серотонин 15—20 мг разводят в 200 мл 5% раствора глюкозы или простагландин F_{2α} 5 мг разводится в 100 мл 5% раствора глюкозы и вводятся с витаминами (5% раствора витамина С+5% раствора тиамина—1,0) внутривенно капельно в течение 2—3 ч. Возможно сочетание препаратов с электроанальгезией.

Пахикарпин назначают при необходимости.

Механические средства родоускорения (вакуум-стимулятор, кожно-головные щипцы) использовать в исключительных случаях, чаще при мертвом плоде.

Схема № 4. Слабость родовой деятельности или преждевременное отхождение вод при тазовых предлежаниях

Применяется схема № 2 или № 3.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Андрашко В. В. Роль эстрогенов в регуляции сократительной функции матки.— В кн.: *Акушерство и гинекология*, вып. 2. Киев, «Здоров'я», 1972, с. 156—163.

Артамонов В. С. Особенности обмена веществ при перенесенной беременности: Автореф. дис. докт. Киев, 1975.

Бакшеев Н. С., Орлов Р. С. Сократительная функция матки.— К.: «Здоров'я», 1976. 168 с.

Бакшеев М. С., Михайленко Є. Т. Динаміка вмісту лактату та пірувату в крові роділь, матці, фето-плацентарному комплексі і стан КЛР в крові матері і плода.— «Педіатр., акуш. і гін», 1972, № 5, с. 33—38.

Богоявленская Н. В. Биохимические особенности некоторых аномалий сократительной функции миометрия человека.— «Акуш. и гин.», 1971, № 5, с. 66—69.

Бодяжина В. И. Выступление в прениях на XII Всесоюзном съезде акушеров-гинекологов.— «Труды XII Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов». М., 1971, с. 284—287.

Вихляева Е. М. Волемические нарушения в акушерско-гинекологической клинике и их коррекция. М., «Медицина», 1977. 365 с.

Геревич И. Я. Влияние продолжительности родов на энергетический обмен мышцы матки.— В кн.: *Акушерство и гинекология*, вып. 2. Киев, «Здоров'я», 1972, с. 17—22.

Грищенко В. И., Дудко Л. Б. Активность митохондриальной моноаминоксидазы и содержание катехоламинов в плаценте женщины с нормальными родами и при первичной родовой слабости.— «Акуш. и гин.», 1970, № 4, с. 65—68.

Гуштан В. И. Некоторые показатели энергетического обмена в мышце матки при нормальной и слабой родовой деятельности. Дис. канд. Киев, 1968.

Иванов И. И., Коровкин Б. Ф., Пинаев Г. П. Биохимия мышц. М., «Медицина», 1977. 286 с.

Ильин И. В., Бархатова Т. П., Донскова Л. В. Некоторые эндокринные соотношения во время беременности.— «Акуш. и гин.», 1972, № 11, с. 20—25.

Каминская В. Т. Галаскорбин в системе профилактики слабости родовой деятельности и гипоксии плода. Автореф. дис. докт. Минск, 1971.

Кудрин А. Н., Персианинов Л. С., Короза Г. С. Механизмы стимулирующего действия простагландина на сократительную деятельность матки.— «Акуш. и гин.», 1973, № 11, с. 3—8.

Курский М. Д., Бакшеев Н. С. Биохимические механизмы действия серотонина. Киев, «Наукова думка», 1974, 295 с.

Курский М. Д. Молекулярная организация и ферментативная активность биологических мембран. Киев, «Наукова думка», 1977. 372 с.

Мануилова И. А., Орлова В. Г., Джураева М. К. Содержание эстрогенов, ацетилхолина и холинэстеразы в крови при слабости родовой деятельности.— «Акуш. и гин.», 1973, № 6, с. 16—24.

Михайленко Е. Т. Вплив серотоніну і кальцію на інтенсивність споживання і напругу кисню в м'язі матки.— «Педіатр., акуш. і гін.», 1973, № 1, с. 33—37.

Михайленко Е. Т. Вплив різних засобів родостимуляції на функціональний стан плаценти і плода.— «Педіатр., акуш. і гін.», 1975, № 1, с. 33—38.

Михайленко Е. Т. Клинико-статистический анализ слабости родовой деятельности.— «Акуш. и гин.», 1976, № 5, с. 40—42.

Михайленко Е. Т. Опыт профилактики слабости родовой деятельности у женщин с повышенным риском развития данной патологии.— «Акуш. и гин.», 1976, № 10, с. 15—17.

Михайленко Е. Т. Слабость родовой деятельности. Киев, «Здоров'я», 1978. 168 с.

Персианинов Л. С., Железнов Б. И., Богоявленская Н. В. Физиология и патология сократительной деятельности матки. М., «Медицина», 1975. 265 с.

Савельева Г. М., Федорова М. В. Определение готовности матки к родам перед возбуждением родовой деятельности.— «Акуш. и гин.», 1970, № 9, с. 62—72.

Тимошенко Л. В. Вопросы патогенеза, профилактики и лечения слабости родовой деятельности.— Труды XII Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1971, с. 164—172.

Хечинашвили Г. Г. Клинико-физиологические данные о готовности организма женщин к родам. Автореф. дис. докт. Л., 1973.

Ходак А. А. Роль некоторых микроэлементов при слабости родовой деятельности.— В кн.: Акушерство и гинекология, вып. 2. Киев, «Здоров'я», 1972, с. 58—62.

Чернышева Л. И. К функциональной морфологии матки. Тр. XII Всесоюз. съезда акушеров-гинекологов. М., 1971, с. 187—188.

Чуб В. В. Влияние ионной среды и серотонина на электрофизиологические свойства гладкомышечных клеток матки при беременности. Дис. канд. Киев, 1972.

Achim V. Effect of adrenergic remedies on uterus contractile activity.— VII Internat. Congr. of Obst. a. Gynaec. Moscow, 1973, 96.

Brotanek V. Aktivni a pacivni pokles delozniho prokrveni pri porodni cistosti.— «Cs. Gynek.», 1970, 35, 3, 176—177.

Bygdeman M. Uterus stimulation under the local introduction of prostaglandine.— VII Internat. Congr. Obst. a. Gynaec. Moscow, 1973, 55.

Embrey M. P. Induction of abortion by prostaglandins E₁ and E₂.— «Brit. Med. J.», 1970, 2, 5704. 258—260.

Goecke C. Intracellular concentration of sodium and potassium during pregnancy and birth.— VII Internat. Congr. Obst. a. Gynaec. Moscow, 1973, 61.

Klopper A., Diczfalusy E. Foetus and placenta. London, 1969.

Michel C. F. Der Serum Magnesiumgehalt in der Schwangerschaft und unter der Geburt im Vergleich, zum Serum Kalzium.— «Z. Geburtsh. Gynäk.», 1971, 174, 3, 276—287.

СОДЕРЖАНИЕ

<i>От авторов</i>	3
<i>Биохимические особенности миометрия при беременности и родах. Общая биохимическая характеристика сократительного аппарата миометрия</i>	5
<i>Физико-химические свойства актомиозина миометрия при различных функциональных состояниях матки и фракционный состав белков миометрия</i>	19
<i>Энергетический обмен в миометрии при беременности и родах</i>	46
<i>Дыхательная функция митохондрий миометрия</i>	62
<i>Динамика содержания циклического 3',5'-АМФ(цАМФ) в миометрии при беременности и родах</i>	67
<i>Электрофизиологические свойства клеток миометрия и влияние на них биологически активных веществ, электролитов и гормонов</i>	76
<i>Взаимосвязь сокращения и проведения возбуждения в миометрии</i>	98
<i>Роль половых и плацентарных гормонов в развитии беременности и родов</i>	107
<i>Роль околоплодных вод в развитии беременности и родов</i>	116
<i>Роль нервной системы и эпифиза в развитии беременности и родов</i>	123
<i>Роль сульфгидрильных групп и микроэлементов в развитии беременности и родов</i>	132
<i>Нарушения сократительной функции матки в родах и ее регуляция</i>	152
<i>Список рекомендуемой литературы</i>	181