

Н. А. Мохорт, И. В. Геращенко, Т. П. Притула

## Фармакологические эффекты токолитиков при преждевременных родах

ГУ«Институт фармакологии и токсикологии  
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

*Ключевые слова: родовая деятельность, токолитические средства, преждевременные роды, окситоцин, миометрий*

Лечение преждевременных родов сегодня вызывает большое количество дискуссионных вопросов, для которых характерно постоянное определение приоритетов – спасти жизнь или не навредить здоровью.

Токолитическая терапия, используемая ныне клиницистами, представлена далеко небезопасными и не всегда эффективными препаратами, нежелательные последствия использования которых касаются в равной мере как матери, так и плода. В этой связи актуальным остается поиск новых лекарственных средств среди производных разных химических классов, в частности, гетероциклических органических соединений.

Роды – это процесс с участием центральной нервной системы (ЦНС), эндокринной, иммунной систем и органа-мишени – матки, с размещенным в ней плодом.

Многочисленные клинические наблюдения позволили говорить о взаимосвязи течения беременности и родов с функциональным состоянием ЦНС [1, 2]. В процессе гестации у женщин формируется доминанта беременности в одном из отделов ЦНС. С приближением родов доминанта беременности трансформируется в родовую доминанту, организм женщины готовится к родам произвольно, а роды наступают в срок.

Ныне существует мнение, что развитие родовой деятельности, а именно инициация родов, в большей степени зависит от простагландинов и окситоцина, а поддержание родовой деятельности и экспульсию (изгнание) плода обеспечивают утеротоники и проста-

гландины, которые синтезируются в организме матери [3–7].

В возникновении родовой деятельности возрастание концентрации простагландинов (ПГ) в амниотической (околоплодной) жидкости играет важную роль [2, 8–10]. Субстратом для образования простагландинов являются свободные полиненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды мембран клеток. По химическому строению ПГ разделяют на 4 основных класса: А, В, Е, F, самыми активными из которых являются два последних. Причиной значительного увеличения продукции ПГЕ и ПГF является окситоцин.

Простагландины класса Е представлены видами E2 та E2<sub>α</sub>. Простагландин E2 синтезируется в беременной матке в плодных (амнион и хорион) и децидуальной оболочках, а также в шейке матки, в то время как простагландин E2<sub>α</sub> – только в децидуа и шейке матки [11, 12].

Среди класса F простагландинов также выделяют два основных вида: F2<sub>α</sub> та F2. Простагландины F2 влияют преимущественно на созревание шейки матки путем увеличения синтеза коллагеназ, приводящее к смягчению и укорочению шейки матки, исключая тем самым синхронные сокращения матки и релаксацию циркулярного слоя миометрия. Параллельно с этим активируется синтез простагландинов F2<sub>α</sub>, стимулирующих сокращения тела матки в активную родовую фазу [2].

В миометрии человека различают три типа рецепторов к простагландинам: IR (ПГI2), FR (ПГF2<sub>α</sub>) и ER (ПГЕ2).

ПГЕ2 проявляет антиагрегатное действие, улучшает кровоток и микроциркуляцию. ПГF2<sub>α</sub>, наоборот, проявляет сосудосуживающее действие и усиливает агрегацию форменных элементов

крови, что важно для уменьшения кровопотери в родах. Важно подчеркнуть, что амниотическая жидкость способствует сохранению простагландинов [13], увеличивая время полураспада ПГЕ<sub>2α</sub> и F<sub>2</sub> от 4 до 6 часов [14], в то время как в крови указанный период длится 6–8 минут.

Цитокиновый профиль и, следовательно, иммунный ответ – сложный процесс, от которого зависят особенности течения беременности и родов. Предположение о том, что цитокины могут играть роль промежуточного модулятора в развитии родовой деятельности было, доказано в опытах Р. Bennet, D. Henderson, G. Moore. Ученые показали, что экспрессия гена циклооксигеназы-2 (фермент, который участвует в синтезе простагландинов) в децидуе и плодных мембранах существенно повышается во время родов [12, 15].

В углубленных исследованиях *in vivo* [16, 17] и *in vitro* [18] была установлена связь между началом родов (как своевременных, так и преждевременных) и увеличением синтеза некоторых цитокинов в тканях фетоплацентарного комплекса. Из всего разнообразия цитокинов, которые тоже принимают участие в родах, важно выделить интерлейкины: 1, 6, 8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактор некроза опухоли (ФНО-α). По данным литературы во время родового акта ФНО-α продуцируется в основном клетками амниона, ИЛ-6 и ИЛ-8 – амнионом и хорионом [19], а ИЛ-1 – только хорионом [20].

Постепенное увеличение содержания ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8 в нижнем сегменте матки с приближением срока родов тоже может свидетельствовать о возможной активации родовой деятельности цитокинами [21–23].

Значение окситоцина в развитии родовой деятельности разные исследователи видят по-разному. Исследования [5] подтвердили, что фетальный окситоцин (синтезируется в клетках гипоталамуса и концентрируется в задней доле гипофиза) стимулирует развитие родовой деятельности. В тоже время, другие исследователи считают, что основными факторами развития родовой деятельности являются простаглан-

дины, а действие окситоцина реализуется в процессе родов, главным образом, в активную фазу родов [24]. Еще одна точка зрения: окситоцин действует не только на миометрий как утеротоник, но и на децидуальную ткань, стимулируя продукцию простагландина F<sub>2α</sub>: окситоцин через свои рецепторы повышает активность ПГ-синтетазы в хориондецидуальной оболочке [10].

В механизме действия окситоцина много составляющих, к которым относятся: угнетение активности холинэстеразы, изменение электролитного баланса в клетках, стимуляцию α- и блокаду β-адренорецепторов матки [25].

В биохимическом механизме влияния окситоцина на клетки миометрии большое значение уделяется гомеостазу кальция. С. Г. Шлык выделит следующие этапы его действия [26]:

1. Связывание окситоцина с окситоциновыми рецепторами способствует поступлению Ca<sup>2+</sup> в клетку из внеклеточного пространства путем активации потенциалзависимых кальциевых каналов, а, с другой стороны, одновременно приводит к активации фосфолипазы C и синтезу инозитол-1,4,5-трифосфата (IP<sub>3</sub>).
2. IP<sub>3</sub> связывается с рецептором инозитол-1,4,5-трифосфата на поверхности саркоплазматического ретикулума (СР), а это, в свою очередь, приводит к освобождению Ca<sup>2+</sup> из СР.
3. Снижение концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> в СР активирует TrpC-каналы, которые расположены на поверхности плазматической мембраны (ПМ), для вхождения внеклеточного Ca<sup>2+</sup> в пространство клетки.
4. На активацию TrpC-каналов, независимо от опустошения СР, также влияет диацилглицерол, который катализируется фосфолипазой С.
5. Увеличение концентрации Ca<sup>2+</sup> в матриксе митохондрий происходит за счет повышения концентрации Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме клетки.
6. Частичная ингибция кальциевой помпы ПМ и СР, которая приводит к уменьшению выброса Ca<sup>2+</sup> в межклеточное пространство и возвращению в СР.

Результатом указанных изменений в клетке является сокращение гладких мышц матки.

На 36–37 неделях беременности увеличивается чувствительность миомерии не только к окситоцину, но и к серотонину, гистамину и катехоламинам. Основным источником гистамина и серотонина являются мастоциты. С течением беременности количество серотонина увеличивается, достигая максимальной концентрации перед родами, а это свидетельствует о его непосредственном участии в процессе родов [27, 28].

Участие мастоцитов в регуляции сократительной деятельности матки подтверждено в эксперименте на животных. Мастоциты матки имеют уникальные фенотипичные и функциональные характеристики. Так, под действием эстрогенов они способны выделять гистамин [29], который усиливает сократительную активность миомерии в конце беременности и при родах, при этом чувствительность наибольшая – при родах. Гистамин, аналогично окситоцину и серотонину, повышает базальный тонус, частоту и амплитуду схваток, принимая участие в развитии и активации родовой деятельности [27].

Адренергическая система также участвует в регуляции сократительной деятельности матки, а именно:  $\alpha$ -адренорецепторы стимулируют сокращение миомерии, а  $\beta$ -адренорецепторы ингибируют активность матки [30, 31].

Основные адренергические медиаторы – адреналин и норадреналин способны увеличивать частоту маточных сокращений, или, наоборот, вызывать угнетение родовой активности. Физиологический ответ на катехоламины осуществляется непосредственно за счет их влияния на адренорецепторы [3, 14].

Один из возможных путей реализации действия утеротоников (веществ, которые повышают сократительную активность матки) – вторичные посредники, а именно ионные каналы. Сокращение миомерии начинается с увеличения концентрации внутриклеточного ионизированного кальция, причем источником может быть как внутри-

клеточный, так и внеклеточный кальций или же их комбинация. В миомерии есть два вида потенциалзависимых кальциевых каналов: Т- и L- типа [32, 33]. Окситоцин повышает проницаемость поверхностной мембраны для ионов кальция через L-каналы [34]. Белки кальциевых каналов синтезируются и сохраняются в миомерии в больших количествах во время беременности. То есть, беременность сопровождается прогрессивным увеличением плотности кальциевых каналов и активацией натриевых каналов.

Роды начинаются, когда сокращения становятся синхронными и частыми, иначе говоря, для физиологического развития родовой деятельности необходима координация сокращений матки. Одним из таких механизмов симбиоза является синтез на плазматической мембране межклеточных контактов (МКК) [35].

Межклеточные контакты – это каналы, которые связывают клетки между собой путем проведения неорганических ионов и низкомолекулярных молекул, например, глюкозы [35]. Они построены из протеинов, а один из них – коннексин D43 образует в пространстве между мембранами клеток канал [36]. С увеличением срока гестации увеличивается и количество МКК.

Одновременность и синхронность частоты, продолжительности и амплитуды маточных сокращений зависят от частоты электрических разрядов, проведения потенциала действия в каждой клетке отдельно, а также совместно в миомерии. Именно поэтому распространение потенциала действия по типу ниспадающего градиента имеет фундаментальное значение в регуляции сократительной активности матки. Последовательность фаз сокращения и расслабления миомерии – это результат циклической де- и реполяризации мембран миоцитов [37].

Составу околоплодных вод отводится большое значение, поэтому изучение стероидного профиля амниотической жидкости, в частности, содержания фетального кортизола и других фетальных стероидов, позволило исследователям считать, что повышение их синтеза

может служить сигналом для развития родовой деятельности [13, 38].

У беременных первичные эстрогены (эстрадиол-17 $\beta$  и эстрон) синтезируются в плаценте: их предшественник, прогестерон – в зародышевой зоне коры надпочечников, превращаясь вначале в дегидроэпиандростерона сульфат, а потом – в 16 оксидегидроэпиандростерона сульфат, который, поступая в плаценту, превращается в первичные эстрогены под влиянием сульфотаз и ароматаз.

Представитель первичных эстрогенов – эстриол у беременных синтезируется из эстрона в фетоплацентарной системе и печени [39]. Эстриол и эстрадиол у беременных и небеременных женщин имеют принципиально разное физиологическое значение. У небеременных эстриол – это продукт дезактивации эстрадиола, а у беременных – он основной продукт фетоплацентарного комплекса, который свидетельствует о функциональном состоянии плода.

Эстриол в процессе гестации выполняет функции антиэстрогена, блокируя эстрогеновые рецепторы и снижая влияние первичных эстрогенов на сократительную деятельность миометрия. В крови матери 90 % эстриола фетального происхождения [40]. Перед родами увеличивается влияние эстрадиола, который непосредственно влияет на активность и силу схваток. Доказательством этого механизма действия эстрогенов есть исследования М. Mazor и его коллег [41], которые определяли содержание эстрадиола в плазме крови женщин при своевременных или преждевременных родах. Уровень эстрадиола у женщин, родивших в период 32–36 недель гестации, был достоверно выше, чем при своевременных родах на фоне практически одинакового содержания прогестерона.

Клинически доказана значимость прогестерона в первом триместре беременности, а снижение его концентрации в крови матери может привести к угрозе или прерыванию беременности. Синтез прогестерона осуществляется в желтом теле яичников, но последние исследования утверждают, что уже начиная с шестой недели беременности

ткани эмбриона также продуцируют данный гормон [41–43].

Прогестерон – конечное звено плацентарного биосинтеза и распределяется следующим образом: 90 % поступает в кровотоки матери, а 10 % – в организм плода, где из него синтезируются фетальные кортикостероиды [43].

Именно комбинация 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -изомеров среди продуктов метаболизма прогестерона, по мнению Е. Baulieu [44], является эндогенным антигестагеном, который в достаточном количестве накапливается на последних сроках беременности и представляется пусковым механизмом начала родов. Поэтому в отдельных случаях причиной выкидышей или преждевременных родов может быть патологическое изменение метаболизма прогестерона.

Учитывая все вышеизложенное, можно утверждать, что механизм развития родовой активности зависит, в большей степени не от содержания эстрадиола и прогестерона в плазме периферической крови, а от чувствительности утеромиоцитов к половым стероидам и утеротропинам, то есть, от состояния рецепторного аппарата миометрия.

Рецепторы большинства биологически активных веществ, в том числе и половых стероидов, расположены в цитоплазматической мембране, в цитозоле и ядре клетки [45, 46]. Исследования молекулярных механизмов действия гормонов показали, что рецепторы половых стероидов взаимодействуют с эстрадиолом и прогестероном в цитозоле миоцитов и перемещают их в ядро клетки, откуда и генерируется гормональный сигнал и соответственно биохимический ответ клетки [45].

Эстрадиол активирует синтез собственных рецепторов и рецепторов прогестерона [39], в отличие от прогестерона, который угнетает синтез собственных рецепторов и проявляет функциональную антиэстрогенную активность путем уменьшения количества и торможения синтеза цитозольных эстрогеновых рецепторов и стимуляции локального метаболизма эстрадиола [45].

Половые стероиды неоднозначно влияют на плотность окситоциновых

рецепторов в миометрии: эстрогены ее повышают, а прогестерон блокирует синтез последних, понижая при этом их плотность. Вместе с тем, эстрадиол стимулирует синтез эндогенных простагландинов, а прогестерон повышает мембранный потенциал клетки, блокируя транспорт разных ионов и понижая тонус матки, амплитуду и частоту схваток [47].

Основным звеном в процессе преждевременных родов (ПР), по последним исследованиям, считаются Toll-подобные рецепторы, которые выступают в роли элемента, связывающего между собой врожденный и адаптивный иммунитет. Доказано, что экспрессия генов TLR-2 и TLR-4, которые понижают риск ПР, возрастает непосредственно в слизистой оболочке цервикального канала и в плаценте именно в момент родов [50]. Параллельно с активацией экспрессии вышеупомянутых генов происходит усиление экспрессии цитокинов, а именно интерлейкина-1 (ИЛ-1) и  $\alpha$ -фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ). Они провоцируют потерю тонуса и укорочение шейки матки. Данный процесс может быть осуществлен двумя путями (рис. 1) [51, 52].

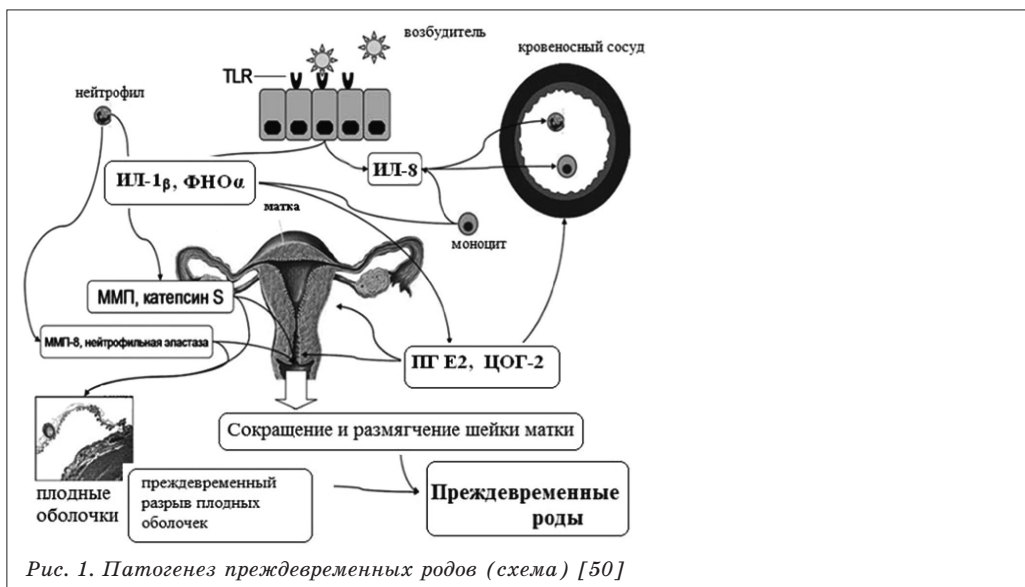
Интерлейкин-1 $\beta$  стимулирует продукцию некоторыми клетками ЦОГ-2 и простагландина E2 (ПГ E2), которые действуют на гладкомышечные клетки

шейки и тела матки. Кроме этого, интерлейкин-8 (ИЛ-8) является хемотрактантом для нейтрофилов, которые мигрируют к шейке матки и продуцируют ферменты-разрушители межклеточного матрикса – нейтрофильную коллагеназу и эластазу.

Так, в работе К. М. Waldorf Adams и соавт. [53] на макаках-резус было установлено, что внутриматочное введение липополисахаридов приводило к повышению в амниотической жидкости уровня ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , ПГ E2 и ПГ F2 $\alpha$  и появлению маточных сокращений. При этом, если за 1 час до введения липополисахаридов вводили антагонист TLR-4, то уровень цитокинов и частота маточных сокращений были значительно ниже.

Для лечения преждевременных родов клиницисты прибегают к токолитической терапии. Среди токолитических препаратов, которые используются в клинической практике, можно выделить следующие группы: нестероидные противовоспалительные средства (индометацин), блокаторы окситоциновых рецепторов (атозибан), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), препараты магния (магний сульфат, магне-В $_6$ ),  $\beta_2$ -адреномиметики (тербуталин, гексопреналин).

Длительность лечения ПР устанавливается индивидуально в зависимости от симптомов, срока гестации и типа



родов (по клиническим признакам их разделяют на угрожающие, начинающиеся и уже начатые). Главная цель лечения преследует предупреждение или задержку родовой активности, что позволяет осуществить транспортировку беременной к пренатальному центру и применить мероприятия в соответствии с клиническим протоколом акушерской помощи.

В последние годы встал вопрос о рациональности применения токолитиков для предупреждения или задержки родовой активности. Мнения исследователей различны: от факта пролонгации беременности и отсутствия влияния на перинатальную смертность до ее увеличения и заболеваемости беременных [54]. Так, анализ данных об использовании токолитических препаратов, проведенный N. S. Hyagriv и соавт., показал в целом их безопасность в качестве альтернативы [48]. Причины развития родовой деятельности сегодня изучены недостаточно, именно поэтому вопрос, почему возникают преждевременные роды или же задержка родов в соответствии с установленным сроком гестации, имеет неоднозначный ответ.

Знание точек влияния на клетку миометрия (рис. 2) дает возможность выбирать прогнозируемую биологическую активность синтезированных соединений, что значительно облегчает

путь поиска новых лекарственных препаратов [48]. Использование методов *in silico* дает возможность при таких условиях конструировать необходимый дизайн структуры молекулы, который будет иметь прогнозируемые биологические свойства.

Однако следует отметить, что непосредственное влияние лекарственных токолитических средств на сокращение миометрия уменьшает время их эффективного использования, непременно приводя к симптоматическому лечению. Именно потому большая роль отводится вопросу об установлении первопричины аномальной сократительной деятельности матки, что позволяет наряду с симптоматическим лечением прибегать и к эффективной фармакологической коррекции упомянутых выше состояний.

По нашему мнению, перспективные, то есть, эффективные и безопасные токолитические препараты должны влиять на ионные каналы, вызывая блокаду кальциевых каналов и активацию калиевых.

Анализируя литературные источники, нами было принято решение осуществить виртуальный скрининг среди производных имидазола (X1). Для достижения поставленной задачи была использована компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) и виртуальная библиотека

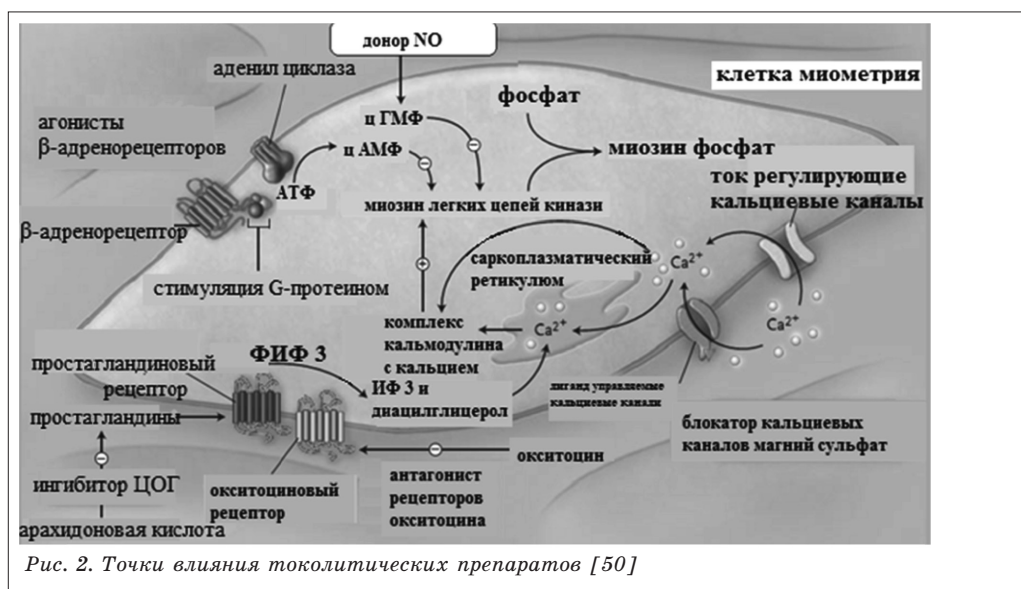


Рис. 2. Точки влияния токолитических препаратов [50]

производных имидазо[1,2-а]азепина, в состав которой вошло 166 структур.

В результате виртуального скрининга отобрано 25 соединений с прогнозированной токолитической активностью для дальнейших исследований *in vitro* (X2, X3, X4). Фармакологическое воздействие вышеупомянутых производных изучено на трех гладкомышечных органах: мочевом пузыре, матке и сосудах (грудном отделе аорты).

Лидировали три соединения, тестируемые в дальнейшем в опытах *in*

*in vivo*. Они имели следующие преимущества: более чем на 50 % снижали тонус (IFT-176, IFT-208) поперечных полосок рогов матки крыс и до 50 % снижали амплитуду сокращения (IFT-211) [55].

На сегодня в отделе фармакологии сердечно-сосудистых средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины» продолжают исследования *in vivo* и начаты исследования механизма действия вышеприведенных соединений-лидеров.

1. Жаркин Н. А. Современные технологии в профилактике перинатальной и материнской смертности / Жаркин Н. А., Подобед Н. Д., Мирошников А. Е. – Москва : МЕДпресс, 2000. – С. 77–79.
2. Сидорова И. С. Физиология и патология родовой деятельности / И. С. Сидорова. – Москва : МЕДпресс 2000. – 317 с.
3. Абрамченко В. В. Перинатальная фармакология / Абрамченко В. В. – Санкт-Петербург : Logos, 1994. – 463 с.
4. Маринушкин Д. Н. Нарушения сократительной деятельности матки при внутриутробной гибели плода (патогенез, принципы профилактики и лечение) : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Д. Н. Маринушкин. – Саратов, 1999. – 24 с.
5. Роль фетального окситоцина в индукции сократительной деятельности матки / Серов В. Н., Салов И. А., Бурлев В. А. [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 15–19.
6. Современные принципы ведения родов при слабости родовой деятельности / Сидорова И. С., Макаров И. О. Овешникова Т. З. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 22–30.
7. Mueller-Heubach E. Fetal oxytocin and its extended forms at term with and without labor / Mueller-Heubach E., Morris M., Rose J.C. // Am. J. Obstet. Gynec. – 1995. – V. 173, № 2. – P. 375–381.
8. Denison F. C. The action of prostaglandin E2 on the human cervix: stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor / Denison F. C., Calder A. A., Kelly R. W. // Am. J. Obstet. Gynec. – 1999. – V. 180, № 3. – P. 614–620.
9. Ottinger W. S. A randomized clinical trial of prostaglandin E2 intracervical gel and a slow release vaginal pessary for preinduction cervical ripening / Ottinger W. S., Menard M. K., Brost B. C. // Am. J. Obstet. Gynec. – 1998. – V. 179, № 2. – P. 349–353.
10. Zeeman G. G. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications / Zeeman G. G., Khan Dawood F. S., Dawood M. Y. // Obstetrics and Gynecology. – 1997. – V. 89 (5), № 2. – P. 873–883.
11. Interleukin-8 production by the human cervix / Barclay C., Brennand J., Kelly R., Calder A. // Am. J. Obstet. Gynec. – 1993. – V. 169. – P. 625–632.
12. Bennet P. Changes in expression of the cyclooxygenase gene in human fetal membranes and placenta with labor / Bennet P., Henderson D., Moore G. // Am. J. Obstet. Gynec. – 1992. – V. 167. – P. 212–216.
13. Подтетев А. Д. Влияние фетального кортизола и других стероидов амниотической жидкости на начало родов и родовую деятельность: Автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / А. Д. Подтетев. – Москва : 2000. – 25 с.
14. Чернуха Е. А. Родовый блок / Е. А. Чернуха. – Москва : Триада – X, 2001. – 533 с.
15. Ермошенко Б. Г. Роль лейкоцитарных факторов в подготовке и индукции родов / Ермошенко Б. Г., Шубич М. Г. // Morfologia. – 2000. – V. 117, № 2. – С. 7–12.
16. Steinborn A. Immunomodulating cytokines induce term and preterm parturition / Steinborn A., Kuhnest M., Halberstadt E. // J. Perinat Med. – 1996. – V. 24. – P. 381–390.
17. The 16<sup>th</sup>. Congress of Obstetrics and Gynaec (EAGO/EBCOG), Sweden, Malmo / Willi M. J., Winkler M., Maul H. [et al.]. – 2001. – P. 20.
18. Differential release of interleukin-6 from human gestational tissues in association with labour and *in vitro* endotoxin treatment / Laham N., Brennecke S. P., Bendtzen K., Rice G. E. // J Endocrinol 1996. – V. 149. – P. 431–439.
19. The 16<sup>th</sup>. Congress of Obstetrics and Gynaec (EAGO/EBCOG), Sweden, Malmo / Willi M. J., Winkler M., Maul H. [et al.]. – 2001. – P. 20.
20. Interleukin-10 inhibition of interleukin-6 in human amniochorionic membrane: transcriptional regulation / Fortunato S. J., Menon R., Swan K. F., Lombardi S. J. // Am. J. Obstet. Gynec. – 1996. – V. 175 (4), № 1. – P. 1054–1065.

21. The 16<sup>th</sup>. Congress of Obstetrics and Gynaec (EAGO/EBCOG), Sweden, Malmo / Kemp B., Menon R., Fortunato S. J. [et al.]. – 2001. – P. 41.
22. *Mitchell M. D.* Cytokine networking in the placenta / Mitchell M. D., Trautman M., Dudley D. J. // *Placenta*. – 1993. – № 14. – P. 249–275.
23. *Winkler M., Fisher D., Ruck P.* [et al.] *Z Geburtshilfe Neonatal*. – 1998. – V. 202. – P. 172–175.
24. Cervical ripening before medical induction of labor: a comparison of prostaglandin E2, estradiol, and oxytocin / Maggan E. F., Perry K. J., Dockery J. R. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1995. – V. 172. – P. 1702–1708.
25. *Абрамченко В. В.* Адренергические средства в акушерской практике / В. В. Абрамченко, О. В. Капленко. – Санкт-Петербург : Петрополис, 2000. – 271 с.
26. *Шликов С. Г.* Окситоцин та його роль у контролі внутрішньоклітинного рівня іонів кальцію в міометрії / Шликов С. Г. // *Український біохімічний журнал*. – 2010. – Т. 82, № 2. – С. 5–14.
27. *Циркин В. И.* Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции) / В. И. Циркин, С. А. Дворянский. – Киров, 1997. – 270 с.
28. *Шорников А. И.* Биогенные амины периферической крови при беременности и в родах : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Шорников А. И. – Казань, 1998. – 23 с.
29. Immunophenotyping and functional analysis of purified human uterine mast cells / Guo C. B., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L. M., Bochner B. S. // *Bllood*. – 1992. – V. 79, № 3. – P. 708–712.
30. *Сазанов А. В.* Изучение механизмов долгострочной модуляции активности миометрия человека и животных : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук / А. В. Сазанов. – Челябинск, 2000. – 18 с.
31. *Хлыбова С. В.* Индукция сократительной деятельности матки / С. В. Хлыбова, С. А. Дворянский, В. И. Циркин. – Саратов : СГУ, 2000. – С. 96–99.
32. *Северин С. Е.* Молекулярные механизмы регуляции активности клеток / С. Е. Северин, М. А. Пальцев, А. А. Иванов. – Москва : Русский врач, 2001. – 123 с.
33. *Inoue Y.* Gestational change in Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channel current density in rat myometrial smooth muscle cells / Inoue Y., Sperelakis N. // *Am J Physiol*. – 1991. – № 260. – P. 658–663.
34. *Rezapour M.* Myometrial steroid concentration and oxytocin receptor density in parturient women at term / Rezapour M., Backstrom T., Ulmsten U. // *Steroids*. – 1996. – V. 61, № 6. – P. 338–344.
35. Myometrial transcriptional regulation of the gap junction gene, connexin-43 / Lefebvre D. L., Pier-santi M., Bai X. H. [et al.] // *Reprod Fertil Develop*. – 1995. – V. 7. – P. 603–611.
36. *Chow L.* Expression of the gap junction protein connexin-43 is increased in the human myometrium toward term and with the onset of labor / Chow L., Lye S. // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1994. – V. 170. – P. 788–795.
37. *Osa T.* Electrophysiological comparison between the longitudinal and circular muscles of the rat uterus during the estrous cycle and pregnancy / Osa T., Fujino T. // *Jap J Physiol*. – 1978. – V. 28. – P. 197–209.
38. *Patel F. A.* 44<sup>th</sup> Ann Meeting of the Soc Gynec Investigation / F. A. Patel, V. L. Clifton, J. R. G. Challis. – California, San Diego, 1997. – P. 125.
39. *Frazer I. S.* Estrogens and progestogens in clinical practice / Frazer I. S., Jansen R. P. S., Lobo R. A.; Whitehead M. I. (eds). – London : Churchill Livingstone, 1998. – 909 p.
40. *Yen S. S. C.* Polycystic ovary syndrome (Hyperandrogenic chronic anovulation) / Yen S. S. C. // Philadelphia. – 1994. – P. 382–407.
41. Effects of progesterone and oxytocin on intracellular elemental composition of term human myometrium *in vitro* / Rezapour M., Hongpaisan J., Fu X. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynec. Biol*. – 1996. – V. 68. – P. 191–197.
42. *Lofgrem M.* High progesterone is related to effective human labor. Study of serum progesterone and 5alpha-pregnane-3,20-dione in normal and abnormal deliveries / Lofgrem M., Backstrom T. // *Acta Obstet Gynec Scand*. – 1997. – V. 76, № 5. – P. 423–430.
43. *Pepe G. J.* Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy / Pepe G. J., Albrecht E. D. // *Endocr Rev*. – 1995. – V. 16. – P. 608–648.
44. *Baulieu E. E.* Basic mechanisms controlling term and preterm birth / Baulieu E. E.; Ed. Chwalisz K., Garfield R. – Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 1993. – P. 89–95.
45. *Сергеев П. В.* Рецепторы физиологически активных веществ / П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров. – Москва : Волгоград, 1999. – 640 с.
46. Серов В. Н. Руководство по практическому акушерству / В. Н. Серов, А. Н. Стрижаков, С. А. Маркин. – Москва : Медицинское информационное агентство, 1997. – 424 с.
47. *Гаспарян Н. Д.* Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки / Гаспарян Н. Д., Карева Е. Н. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2003. – Т. 3, № 2. – С. 21–27.
48. *Simhan H. N.* Prevention of preterm delivery / Simhan H. N., Caritis S. N. // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – V. 357. – P. 477–487.
49. Профілактика та ведення невнашавання вагітності та преждевременных родов / Макаров О. В., Ганковская Л. В., Козлов П. В. [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – № 5. – С. 19–24.



50. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. [и др.]. – Москва : Гэотар-Медиа, 2007. – С. 44–99.
51. Peltier M. R. Immunology of term and preterm labor / Peltier M. R. // *Reprod Biol and Endocrino.* – 2003. – № 1. – P. 122.
52. Matrix metalloproteinase-1 and -9 in cervicovaginal fluid from women during pregnancy and in labor / Dijkstra K., Kuszynski E., Lockwood C. J., Visser G. H. A. // *Prenat Neonat Med.* – 2001. – № 6. – P. 122–128.
53. Pretreatment With Toll-like Receptor 4 Antagonist Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Preterm Uterine Contractility, Cytokines, and Prostaglandins in Rhesus Monkeys / Adams Waldorf K. M., Persing D., Novy M. J. [et al.] // *Reproductive Sciences.* – 2008. – V. 15 (2). – P. 121–127.
54. Crowcher C. A. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour / Crowcher C. A., Hiller J. E., Doyle L. W. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2002. – 4. – CD001060. см. № 46. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519550>).
55. Мохорт М. А. Аналіз токолітичної активності похідних імідазо[1,2-а]азепінію / Мохорт М. А., Геращенко І. В. // *Досягнення біології та медицини.* – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 6–11.

### **М. А. Мохорт, І. В. Геращенко, Т. П. Пругула** **Фармакологічні ефекти токолітиків за передчасних пологів**

Сьогодні існує думка, що розвиток пологової діяльності, а саме ініціація пологів, у більшій мірі залежить від фетальних простагландинів та окситоцину, а підтримання пологової діяльності та експульсію плода забезпечують утеротоніки та простагландини, що синтезуються в організмі матері.

У статті розглянуто останні дослідження з механізму пологів, а також акцентовано увагу на основні ланки патогенезу передчасних пологів. Описано результати лабораторних та клінічних досліджень за останні 10 років.

У роботі розглянуто особливості синтезу та дію простагландинів E та F2. Узагальнено дослідження стосовно взаємозв'язку між пологами та збільшенням синтезу деяких цитокінів (інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин). Проаналізовано значення первинних естрогенів у перебігу гестаційного періоду та розвитку пологової діяльності. Описано біохімічний вплив окситоцину на кальцевий гомеостаз у клітинах міометрію (зв'язування з окситоциновими рецепторами). Розглянуті гестаційні особливості чутливості міометрію до різних біологічних речовин, а саме окситоцину, серотоніну, гістаміну та катехоламінів. Описано різноспрямовану дію статевих стероїдів на щільність окситоцинових рецепторів. Розглянуто значення Toll-подібних рецепторів у процесі передчасних пологів. Описано вплив адренергічної системи на регуляцію скорочувальної діяльності міометрію та наведено дані стосовно регуляції скорочувальної діяльності міометрію за рахунок іонних каналів. Зазначено можливі точки впливу на клітину міометрію, що сьогодні є підґрунтям для цілеспрямованого пошуку токолітичних препаратів.

Наведено перелік токолітичних препаратів, що використовуються сьогодні в клініці. Проаналізовано останні дослідження з пошуку нового токолітичного препарату у відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Наведено узагальнені висновки проведених досліджень. Як лідери для досліджень *in vivo* було виділено три сполуки, які в досліді на ізольованому міометрії ефективно знижували тонус (більш ніж на 50 % для сполук IFT-176 та IFT-208) та амплітуду (сполука IFT-211) скорочення.

*Ключові слова:* пологова діяльність, токолітичні засоби, передчасні пологи, окситоцин, міометрій

### **Н. А. Мохорт, І. В. Геращенко, Т. П. Пругула** **Фармакологические эффекты токолитиков при преждевременных родах**

На сегодня существует мнение, что развитие родовой деятельности, а именно инициация родов, в большей степени зависит от фетальных простагландинов и окситоцина, а поддержание родовой деятельности и экспульсію плода обеспечивают утеротоніки и простагландини, которые синтезируются в организме матери.

В статье рассмотрены последние исследования по вопросам механизма родов, а также акцентировано внимание на основные звенья патогенеза преждевременных родов. Описаны результаты лабораторных и клинических исследований за последние 10 лет.

В работе рассмотрены особенности синтеза и действие простагландинов E и F2. Приведен обзор исследования по взаимосвязи между родами и увеличением синтеза некоторых цитокінов (интерлейкіни, фактор некроза опухолей). Проанализировано значение первичных эстрогенов в течении гестационного периода и развития родовой деятельности. Описано биохимическое влияние окситоцина на кальцевый гомеостаз в клетке миометрия (связывание с окситоциновыми рецепторами). Рассмотрены гестационные особенности чувствительности миометрия к различным биологическим веществам, а именно окситоцину, серотонину, гистамину и катехоламинам. Описано разнонаправленное действие половых стероидов на плотность окситоциновых рецепторов. Рассмотрено влияние Toll-подобных рецепторов на развитие преждевременных родов. Описа-

---

---

но влияние адренергической системы на регуляцию сократительной деятельности миометрия и приведены данные о регуляции сократительной деятельности миометрия за счет ионных каналов. Перечислены возможные точки воздействия на клетку миометрия, что сегодня служит основой для целенаправленного поиска токолитических препаратов.

Приведен перечень токолитических препаратов, используемых сегодня в клинике. Проанализированы последние исследования по поиску нового токолитического препарата в отделе фармакологии сердечно-сосудистых средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины». Приведены обобщенные выводы проведенных исследований. Как лидеры для исследований *in vivo* были выделены три соединения, которые в опытах на изолированном миометрии эффективно снижали тонус (более чем на 50 % для соединений IFT-176 и IFT-208) и амплитуду (соединение IFT-211) сокращения.

*Ключевые слова: родовая деятельность, токолитические средства, преждевременные роды, окситоцин, миометрий*

**N. A. Mokhort, I. V. Herashchenko, T. P. Prytula**

### **Pharmacological effects of tocolytic drugs in preterm parturition**

Today it is believed that the development of birth activity, namely its initiation to a great extent depends on fetal prostaglandins and oxytocin, but the maintenance of such activity and fetus expulsion provided by uterotonics and prostaglandins, which are synthesized in the mother's organism.

The article reviewed recent studies on the mechanism of delivery and also focused on the basic pathogenesis of preterm birth as the results of laboratory and clinical studies over the past 10 years.

In this paper it has been presented the features of synthesis and action of prostaglandin E and F<sub>2</sub> and also the data on the relationship between childbirth and increased synthesis of certain cytokines (interleukins, tumor necrosis factor). The analysis of the primary importance of estrogen in the gestational period and the parturition process has been performed. There were described the biochemical effects of oxytocin on calcium homeostasis in myometrium cells (binding with oxytocin receptor). Gestational features of myometrium sensitivity to various biological substances such as oxytocin, serotonin, histamine and catecholamines as well as multidirectional action of sex steroids on oxytocin receptors density were reviewed. The role of Toll-like receptors in the process of premature birth was discussed. There were described the effects of adrenergic regulation system on contractile activity of the myometrium and the data concerning the ion channels regulation of myometrium contractile activity.

There were examined the possible points of influence on myometrium cells which are the basis of targeted search for tocolytic drugs now.

The list of tocolytic drugs currently used in the clinic has been presented as well as recent researches on new tocolytic drug development in the department of pharmacology of cardiovascular drugs in SI «Institute of Pharmacology and Toxicology AMS of Ukraine».

*Key words: birth activity, tocolytic drugs, preterm parturition, oxytocin, myometrium*

---

*Надійшла: 15.07.2015 р.*

**Контактна особа:** Мохорт Н. А., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03680. Тел. +38 0 44 456 42 56.