

Б 19

Н. С. БАКШЕЕВ

Р. С. ОРЛОВ

**СОКРАТИТЕЛЬНАЯ
ФУНКЦИЯ
МАТКИ**

Н. С. БАКШЕЕВ

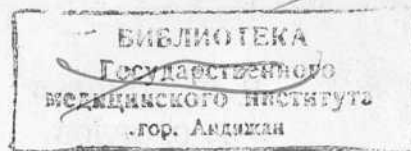
Р. С. ОРЛОВ

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МАТКИ

«ЗДОРОВ'Я»
КИЕВ — 1976

618Г
Б19

УДК 618.14 + 612.627



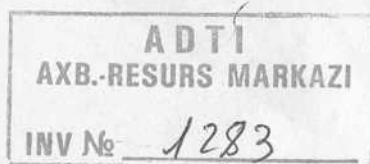
В монографии приведены данные литературы и собственных исследований авторов по физиологии и патологии сократительной функции матки, обобщены современные представления о механизме наступления родов. Вопросы сократительной функции при патологии родовых сил, методы стимуляции, возбуждения и торможения родовой деятельности в различные сроки беременности освещены с позиций теоретической и практической медицины.

Рассмотрению контрактильной активности миометрия на органном уровне предшествуют данные по физиологии клетки.

Представлены сведения об изменении электрофизиологических свойств клеток под действием оваральных стероидов, окситоцина, адреналина, ацетилхолина и биологически активных веществ, о влиянии растяжения на электрические свойства клеток миометрия, биохимических и биоэнергетических процессах.

Книга рассчитана на акушеров-гинекологов, физиологов, биохимиков.

Таблиц — 8, библиография — 85 источников.



Б 51900—079 8—76
М209(04)—76

© ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗДОРОВ'Я», 1976.

СОДЕРЖАНИЕ

4	СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ
5	СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМ СОКРАЩЕНИЯ МИОМЕТРИЯ
5	Особенности строения
17	Электрическая активность гладкомышечных клеток
34	Гормональная регуляция электрической и механической активности
52	Саморегулирующий механорецепторный механизм
60	Холинергические и адренергические механизмы регуляции сокращений
77	ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ РОДОВ
80	Гормоны и биологически активные вещества
97	Роль нервной системы
103	Биохимические изменения в миометрии и некоторых жидких средах
125	Биоэнергетические процессы
133	НАРУШЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ
133	Клиническая оценка нормальных родов и различных их нарушений
139	Слабость родовой деятельности
154	Регуляция сократительной функции матки при слабости родовых сил
163	Вызывание сокращений матки в различные сроки беременности
173	Торможение сократительной функции матки
180	ЛИТЕРАТУРА

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	— аденозиндифосфат
3',5'-АМФ	— 3',5'-аденозинмонофосфат
5-АМФ	— 5-аденозинмонофосфат
АТФ	— аденозинтрифосфат
МП	— мембранный потенциал
СЭА	— спонтанная электрическая активность
AB	— истинные бикарбонаты
AR	— щелочные резервы
BB	— буферные основания
BE	— дефицит оснований
HbO ₂	— оксигемоглобин
P/O	— отношение неорганического фосфата к поглощенному кислороду
pH	— парциальное напряжение ионов водорода
pCO ₂	— напряжение углекислого газа
pO ₂	— напряжение кислорода
SB	— стандартные бикарбонаты
totCO ₂	— общее содержание углекислого газа

СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМ СОКРАЩЕНИЯ МИОМЕТРИЯ

Среди гладкомышечных органов матки занимает исключительное положение вследствие особой функции, отличий в строении и реагировании на различные факторы среды. Чтобы понять особенности сократительной деятельности этого органа необходимо знать структуру, механизм возбуждения и сокращения отдельных клеток, процессы клеточной саморегуляции. Поскольку количество действующих на миометрий факторов велико, необходимо прежде всего найти общие принципы, лежащие в основе деятельности клеток миометрия.

Особенности строения

Гладкомышечные клетки. Структурной единицей гладкой мышцы являются гладкомышечные клетки, имеющие мезенхимный гистогенез. Обычно они бывают вытянутой веретеновидной формы диаметром 5—20 мкм и длиной 20—500 мкм. По данным Merrillees (1968), площадь гладкомышечных клеток составляет 4500 мкм², объем — 3000 мкм³.

Наибольшего размера (до 600 мкм в длину) гладкомышечные клетки матки достигают при беременности.

Каждая гладкомышечная клетка является самостоятельной морфологической единицей. Цитоплазматическая масса (саркоплазма) ее отграничена по поверхности плазматической мембраной (клеточной оболочкой), т. е. саркоплазмы соседних гладкомышечных клеток не соединяются. Слияние цитоплазмы соседних гладкомышечных клеток, которое отмечали отдельные авторы при проведении электронномикроскопических исследований (Mark, 1956; Thamer, 1959), следует, по-видимому, расценивать как артефакты. Большинство наблюдений с использованием светового и электронного микроскопов подтверждают, что гладкомышечные клетки не образуют истинных синцитиев (Н. М. Шестопалова, 1949; Caesar и др., 1957; Gansler, 1967).

Тоническое напряжение, сокращение и расслабление миометрия происходит в результате координации активности всех

мышечных клеток, а не деятельности отдельной клетки. В связи с этим, несмотря на отсутствие истинного синцития, можно утверждать, что отдельные гладкомышечные клетки вступают в тесное морфо-физиологическое взаимодействие. Слияние мембран соседних клеток описано Вагг (1963) под названием «нексус». Он считает, что нексусы представляют собой морфологическую основу для функционального синцития. Следует отметить, что площадь участков слияния мембран соседних клеток (нексусов) по отношению к клеточной поверхности весьма невелика. По мнению некоторых авторов (Dewey, Bagg, 1962; Zann, Rhodin, 1964), различия в форме и количестве нексусов могут характеризовать особенности гладкомышечных клеток разных видов животных. Gansler (1961) утверждает, что многообразие форм клеточных контактов отражает различные функциональные состояния одной и той же гладкой мышцы. Очевидно, это справедливо для гладкомышечных клеток миометрия. С этих позиций популяции (пучки) гладкомышечных клеток можно рассматривать как результат морфо-функционального взаимодействия гладкомышечных клеток в различных участках мембраны.

Tourris, Kamina, Rideau (1972) с помощью реконструктивного метода изучали структуру матки человека и сделали заключение, что пучок гладкомышечных клеток является основной анатомической единицей матки.

Оваральные гормоны обуславливают образование различных форм мышечных пучков (Gansler, 1961). Влияние эстрогенов сказывается в появлении светлых клеток, расположенных тесной группой, соединяющихся одни с другими гладкой поверхностью, светлых клеток, лежащих под углом друг к другу, и темных отростчатых клеток, размещенных в косом направлении. Как правило, ядро — рыхлое, в некоторых случаях — с двумя, тремя насечками.

После овуляции, во время беременности, а также при инъекциях прогестерона светлые гладкомышечные клетки обнаруживаются крайне редко. Более часто выявляются темные (более плотные) клетки, содержащие вакуоли, и шиповидные клетки со складчатыми ядрами. В мет- и диэстральных фазах в пучках преобладают гладкомышечные клетки с гладкой поверхностью. Непосредственно перед родами или во время родов в миометрии увеличивается количество отростчатых клеток, типичных для действия эстрогенов. В начале родовой деятельности уменьшаются морфологические различия между гладкомышечными клетками, прилежащими к плаценте и расположенными в отдалении от нее.

Таким образом, действие эстрогенов и прогестерона на клеточные популяции (пучки) заключается в изменении формы поверхностной мембраны, структуры ядра и внутриклеточного содержимого. Можно предполагать, что специфическое влияние эстрогенов и прогестерона на гладкомышечные клетки миометрия связано с особенностями сократительной деятельности матки в различные периоды. Эффективность взаимодействия (проведение возбуждения или сокращения) между клетками, имеющими множество контактов и разветвлений, и клетками, расположенными на значительном расстоянии друг от друга, неодинакова.

Мембранные структуры. При описании поверхностного мембранного комплекса гладкомышечных клеток прежде всего следует остановиться на особенностях плазматической и базальной мембран.

На фиксированных осмием препаратах видно, что плазматическая мембрана имеет три слоя. Толщина ее составляет от 60 до 85 Å (в зависимости от предшествующей обработки ткани). При фиксации мышцы в расслабленном состоянии плазматическая мембрана гладкая, при сокращении отмечаются неправильной формы выросты на ней и впячивания плазматических мембран соседних гладкомышечных клеток. Базальная мембрана имеет толщину 90—270 Å (Mark, 1956; Albert, Bergman, 1958; Pease, 1968; Dessouky, 1969). При гипертрофии гладкомышечных клеток толщина ее может увеличиваться в 2 раза (Dessouky, 1969). Базальная мембрана гладкомышечных клеток состоит из основного вещества соединительной ткани с вплетенными в него ретикулиновыми волокнами. Она не полностью покрывает гладкомышечные клетки. В отдельных участках между гладкомышечными клетками, а также между ними и некоторыми нервными окончаниями базальная мембрана отсутствует. Общая площадь таких участков может достигать 5% площади гладкомышечных клеток.

В мембранном комплексе различают: области взаимного пиноцитоза (в саркоплазме гладкомышечных клеток, разделенных межклеточным пространством шириной до 600 Å, в огромном количестве располагаются пиноцитотические пузырьки), зоны слипания, или промежуточное соединение (плазматические мембраны соседних гладкомышечных клеток, разделенных щелью в 200 Å, параллельны, в саркоплазме — скопления электронно-плотного материала и множество пиноцитотических пузырьков), десмосомы (Nagasawa, Suzuki, 1967).

Между формой пучка и особенностями поверхностного мембранного комплекса отмечается корреляция (Gansler, 1967).

В светлых клетках с гладкой и отростчатой клеточной поверхностью прилежащие друг к другу мембраны располагаются параллельно. Расстояние между мембранами варьирует от 300 до 2000 Å. В комплексах светлых клеток микропиноцитоз встречается реже, чем в группах темных клеток, которые находятся на большом расстоянии одна от другой. В плотнолежащих клетках (с гладкими или отростчатыми поверхностями) содержится меньше коллагеновых волокон и больше аморфной основной субстанции. По мере того как увеличивается расстояние между клеточными мембранами растет количество коллагеновых фибрилл. Это обуславливает особенности экстраклеточного содержания электролитов (Gansler, 1961).

Под влиянием прогестерона мембранные комплексы становятся более отчетливыми. При низком разрешении электронного микроскопа Gansler (1967) выявляла нексусы главным образом среди шиповидных клеток. Под действием прогестерона в мембранах гладкомышечных клеток увеличивается образование микропиноцитозных пузырьков, а в экстраклеточных пространствах — коллагеновых фибрилл.

Изменения тонкой структуры мембран гладкомышечных клеток матки изучал Dessouky (1969). В экспериментах на беременных морских свинок он обнаружил, что гладкомышечные клетки увеличиваются одновременно с количеством межклеточного вещества и коллагеновых волокон. Появляются выпячивания и отростки. Базальная мембрана в некоторых участках утолщается. Увеличиваются количество пиноцитозных пузырьков, располагающихся под сарколеммой (они обнаруживаются в отростках протоплазмы), и размеры электронноплотных участков саркоплазмы. Можно предполагать, что процессы возбуждения и сокращения изменяют вязкие свойства саркоплазмы, вследствие чего клеточные мембранные комплексы приобретают другую форму (Gasser, Hill, 1924; Winton, 1926). Исходя из этого, можно считать, что деформация поверхностного мембранного комплекса связана с физическими явлениями. Однако этому утверждению противоречат данные Gansler (1967), свидетельствующие о том, что во время родов в основном наблюдаются клеточные комплексы с большим количеством шиповидных клеток.

Учитывая различие в реакциях поверхностного мембранного комплекса на эстрогены и прогестерон, можно предполагать следующее. Значение структурных перестроек мембран заключается в создании соответствующих определенному гормональному фону условий для проведения возбуждения и синхронизации сокращений. Широко разветвленная клеточная поверхность

способствует быстрому и полному распространению возбуждения, характерного для эффекта эстрогенов. Образование шиповидных клеток морфологически отражает процессы торможения, свойственные действию прогестерона. Естественно, что подобное допущение не учитывает многих других структурных факторов, таких как различие состава миоплазмы и экстраклеточного пространства, особенности внутриклеточных мембранных, в частности пиноцитозных, систем, влияющих на взаимодействие клеток друг с другом.

В гладкомышечных клетках миометрия комплекс внутриклеточных мембранных систем образован гранулярным и агранулярным ретикуломом и инвагинациями поверхностной мембраны (микропиноцитоз). Внутриклеточные каналы и везикулы играют важную роль в транспорте макромолекул, секреторных функциях клеток, проведении возбуждения и сокращения.

Микропиноцитоз в гладкомышечных клетках с гладкой поверхностной мембраной представлен в основном мелкими пузырьками, расположенными рядами. В шиповидных клетках пиноцитозные пузырьки образуют скопления или небольшие каналы в псевдоподиях (Gansler, 1967). Высказываются предположения, что плотные накопления в пиноцитозных везикулах являются следствием внедрения белков из внеклеточного пространства (Roth, Porter, 1962). Нельзя исключить также роли пиноцитозных образований в высвобождении веществ и жидкости в экстраклеточное пространство. Известно, что ранний эффект прогестерона проявляется в возникновении внутри клеток вакуолей различных размеров.

Под влиянием эстрогенов значительно увеличивается количество гранулярного ретикулула и свободных рибосом в гладкомышечных клетках. Одновременно уменьшается объем агранулярного ретикулула, он становится более компактным, чем окружающие его субстанции. Это совпадает с данными об увеличении синтеза РНК под влиянием эстрогенов (Gorski, Mueller, 1963, 1964).

Во, Odor, Rothrock (1968) вводили крысам после предварительного удаления яичников подкожно 10 мкг эстрадиол-дипропионата и установили, что изменения в гладкомышечных клетках происходят вскоре после инъекции эстрогенов. Через 6 ч возрастало количество рибосом. На протяжении последующих 96 ч увеличивались количество и объем гранулярного эндоплазматического ретикулула и митохондрий. Комплекс Гольджи был наиболее выражен через 72—96 ч после введения эстрогенов. Наибольшее количество пиноцитозных пузырьков и электронноплотных телец отмечалось спустя 6—12 ч после инъекции.

По-видимому, действие эстрогенов на гладкомышечные клетки матки заключается в активизации их генома (О. И. Епифанова, 1965; Во и др., 1968). Прогестерон такого эффекта не оказывает. Воздействие этого гормона одного и в комплексе с эстрогенами изучали Во, Odor, Rothrock (1969) в опытах на крысах с удаленными яичниками. Животные получали инъекции либо 1 мг эстрадиол-дипропионата, либо 1 мг прогестерона или оба препарата одновременно в течение 3 дней. Контролем служили овариэктомированные крысы, не получавшие гормонов. Под влиянием гормонов увеличивались объем гладкомышечных клеток и количество миофиламентов в них, эти изменения были наиболее выражены при введении прогестерона. У животных, получавших прогестерон и эстрогены, количество микропиноцитозных пузырьков и митохондрий возрастало. При введении эстрогенов наблюдалось интенсивное развитие шероховатого эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи, рибосом, накопление гликогена. Полученные данные показывают, что прогестерон вызывает изменения ультраструктуры гладкомышечных клеток в меньшей мере, чем эстрогены и при совместном введении подавляет его эффект.

Во время беременности объем гладкого ретикулума увеличивается, гранулярного (шероховатого) — уменьшается (Gansler, 1967). Это позволяет предположить, что эстрогены влияют на неспецифический синтез РНК. Под влиянием эстрогенов увеличивается количество свободных рибосом, в которых осуществляется синтез и транспорт протеинов. А, по данным Сикевитца (1959), между свободными и связанными с мембранами рибосомами существуют биохимические различия.

Сокращение, синтез и метаболизм в гладкомышечных клетках происходят в результате освобождения энергии. В связи с этим в гладкомышечных клетках высокоактивны окислительные ферменты (Husztik, Roberai, Kozma, 1963) митохондрий, располагающихся в околоядерной области, рядом со скоплениями пиноцитотических пузырьков и некоторых синапсов (Nagasawa, Suzuki, 1967).

При электронной микроскопии в саркоплазме гладкомышечных клеток обнаружены гранулы гликогена (Albert, Pease, 1968; Во и др., 1968; Dessouky, 1969). Gansler (1967) отметила, что перед овуляцией богатые гликогеном участки находятся только в слоях наружных продольных мышц. После овуляции гликоген диффузно распределяется среди гладкомышечных клеток продольного и циркулярного слоев миометрия. Наибольшее количество его накапливается в гладкомышечных клетках, расположенных в месте прикрепления плаценты. Во время родов глико-

ген дисперсно распределен в цитоплазме клеток, имеющих большое количество отростков, и почти полностью отсутствует в темных шиповидных клетках. Эти данные были подтверждены результатами экспериментов Althoff, Albert (1970), которые изучали субмикроскопические особенности гладкой мышечной ткани матки у мышей в различные сроки беременности. Исследователи выявили, что в 1-й день беременности гладкие мышечные волокна матки в ультраструктурном отношении подобны таковым вне беременности. Со 2-го дня беременности возрастают содержание гликогена, число свободных рибосом и полирибосом, пиноцитозных пузырьков. Увеличение количества их, а также митохондрий и десмосомоподобных структур вдоль сарколеммы гладких мышечных волокон, повышение электронной плотности цитоплазматических телец наиболее выражены на 6-й день беременности. В дальнейшем, вплоть до родов, изменения гладкомышечных клеток проявляются лишь в увеличении числа пиноцитозных пузырьков, количества и размеров десмосомоподобных структур. Авторы полагают, что через десмосомоподобные структуры происходит передача импульсов, поэтому они играют важную роль в синхронизации сокращений различных отделов миометрия во время родов.

Изменение структуры клеток при метаплазии и гиперплазии.

Еще давно было установлено, что при беременности происходит метаплазия мышечных клеток матки. (Stieve, 1929; Froböse, 1932, и др.). Регрессивный переход гладкомышечных клеток в гистиоциты и макрофаги наблюдается во время инволюции. В начале беременности между циркулярным слоем и рыхлой соединительной тканью эндометрия находятся гладкомышечные клетки, по своему строению занимающие промежуточную ступень между мышечными и гистиоцитарными клетками. С помощью электронномикроскопических исследований обнаружено, что гиперплазия гладкомышечных клеток под воздействием эстрогенов не сопровождается митозами.

Для действия эстрогенов характерно появление в миометрии гранулоцитов с эозинофильными гранулами или без них (Gansler, 1954; Bjersing, Borglin, 1964; Schaefer, Fischer, 1964). При беременности в миометрии также образуются атипические формы гистиоцитов (Gansler, 1967). Причиной возникновения этих форм в гладкомышечных клетках и вне их, возможно, является клеточный отек, вызываемый эстрогенами (Reynolds, 1949; Bialy, Pincus, 1962). Роль тканевых лейкоцитов и эозинофилов в метаплазии клеток миометрия при беременности пока еще точно не установлена. Истинный рост гладкомышечных клеток отмечается только в случаях, когда в организме образуются оба

гормона. Отсутствие одного из гормонов, например прогестерона, приводит к увеличению синтеза РНК под воздействием эстрогенов (Gorski, Mueller, 1963) и, возможно, является одной из причин увеличения гранулоцитов и роста активности гидролитических ферментов в эозинофильных гранулах (Archer, Hirsch, 1963).

В теле матки небеременной женщины содержится 28% мышечной ткани, в перешейке — 15%, и в шейке — 8%. В первом триместре беременности в теле и истмическом отделе матки происходит увеличение мышечной ткани до 42% (Jenssen, 1970). В шейке матки статистически достоверного увеличения мышечной ткани не наблюдается. В теле матки мышечные пучки образуют трехмерную сеть.

Сократительные белки. В основе деятельности мышц лежит процесс превращения химической энергии АТФ в механическую при помощи взаимодействия молекул сократительных белков. Это взаимодействие осуществляется благодаря наличию параллельно лежащих рядов микронитей актина и миозина. Hanson, Huxley (1955) разработали теорию, согласно которой нити актина и миозина скользят относительно друг друга таким образом, что одни из них входят в промежутки между другими. Такой механизм скольжения характерен для всех поперечнополосатых скелетных мышц высших животных (Bendall, 1969). Правильность этой теории в отношении гладких мышц и, в частности, миометрия окончательно еще не выяснена.

Сходство строения гладкой мышцы с поперечнополосатой подтверждено обнаружением в миофибриллах гладкомышечных клеток мышечных нитей филаментов. По мнению некоторых авторов, они представляют собой структуры сократительных белков. Филаменты гладкомышечных клеток матки являются по своей природе актиновыми (Elliott, 1964; Needham, Shoenberg, 1964). Диаметр их и актиновых филаментов скелетной мышцы одинаков и составляет 50—60 Å.

В мускулатуре матки содержится сократительный белок, который по своим свойствам — вязкости, скорости осаждения и электрофоретической подвижности — соответствует актомиозину. В миометрии вне беременности сократительных белков значительно меньше, чем в скелетной мышце, а именно — от 6 до 15 мг на 1 г сухого веса ткани (Schwalm, Gretius, 1958; Ledgermair, 1959; Needham, Williams, 1963). Из этого количества белков актомиозина при беременности содержится около 50% (3—5 мг), вне беременности 25% (1,5—4 мг).

Из ткани матки выделен также актин (Needham, Williams, 1963). В состав его входит в значительном количестве тропомио-

зин. В настоящее время считают, что тонкие филаменты содержат не только актин и тропомиозин, но и тропонин, представляющий собой специфический кальций-рецептивный белок.

Наиболее сложным в анализе биохимического состава сократительных белков является выделение чистого миозина или миозина с малой примесью актина. Из клеток миометрия миозин был получен выделением из изолированного актомиозина (Johen, Lowey, Kucera, 1961; Needham, Williams, 1963a). При различных способах обработки актомиозина в растворимом осадке всегда содержалось небольшое количество чистого миозина (Needham, Williams, 1963b). На основании этого было высказано предположение о существовании в структуре клеток миометрия других белков, прочно связанных с миозином (Hasselbach, Ledermaier, 1958). Из гладкой мышцы сосудов Laszt, Hamoir (1961) выделили экстракт с необычными свойствами. Он обладал двойным лучепреломлением и был чрезвычайно вязок. Добавление АТФ вызывало некоторое уменьшение вязкости, ионов K^+ — увеличение. Исследователи сделали заключение, что этот белок является одной из форм актомиозина и назвали его тоноактомиозином. Поскольку тоноактомиозин в растворе с низкой концентрацией K^+ и АТФ только частично диссоциирует и образует агрегированную форму, они предположили, что он существует в саркоплазме в дисперсном состоянии.

Тоноактомиозин был получен и из мускулатуры матки (Huys, 1961; Needham, Williams, 1963a). Huys (1963) изучал свойства тоноактомиозина, выделенного из матки человека при беременности. Он отметил, что если белок, экстрагированный в раствор с низкой ионной концентрацией K^+ , и белок, экстрагированный в раствор с высоким содержанием ионов K^+ , поместить в одинаковые условия раствора с высоким содержанием ионов K^+ , то свойства их становятся тождественными. Оба белка обладают примерно одинаковой вязкостью и распределяются на идентичные фракции при ультрацентрифугировании и электрофоретическом анализе. Разовое экстрагирование тоноактомиозина в растворе с низкой концентрацией ионов K^+ не приводит к истощению содержания лабильного растворенного актомиозина. Чтобы экстракт потерял свойства двойного лучепреломления, необходимо трех- или четырехкратное экстрагирование в растворе низкой ионной силы, содержащем 2,5 ммоль АТФ. Исходя из этого Huys сделал заключение, что только часть растворимого тоноактомиозина содержится в саркоплазме, а остальное количество его находится в фибриллярной системе.

В клетках миометрия большая часть тоноактомиозина находится в форме не золя, а геля, в виде актиновых филаментов и

легко экстрагируемых, беспорядочно оранжированных миозиновых конгломератов (Schirmer, 1965; Ruegg, Strassner, Schirmer, 1965). Отмечено, что актиновые компоненты скелетной мышцы по своим свойствам одинаковы, а наличие тоноактомиозина в мускулатуре матки отличает ее от скелетных мышц.

Возможно, что особенности актомиозина матки в какой-то мере зависят от действия половых гормонов. Goodall (1965) провел эксперименты на кроликах и обнаружил, что под влиянием эстрогенов (во время беременности или после овариэктомии) увеличивается синтез протеолитических ферментов в гладкомышечных клетках матки. Эти ферменты локализируются в лизосомах клетки. При обработке миометрия прогестероном (введение перед взятием мышцы для анализа или добавление в экстракционную среду) значительно возрастает выделение актомиозина в экстракт. Стабилизирующее влияние прогестерона на лизосомальные структуры клетки предохраняет актомиозин от действия протеолитических ферментов.

Установлено, что содержание сократительных белков в матке увеличивается только под действием эстрогенов (Csapo, 1955). Эстрогены оказывают активирующее влияние на синтез ядерной и цитоплазматической РНК (Н. С. Бакшеев, 1963, 1966; Л. С. Персианинов, 1971; Б. И. Железнов, 1973; Gorski, Mueller, 1963; Gorski, 1964; Lerner, Turkheimer, 1965).

Gansler (1967) в экспериментах на животных исследовала структурные особенности гладкомышечных клеток матки, содержащих различное количество гормонов. Она установила, что в гладкомышечных клетках матки у животных с удаленными яичниками содержится больше филаментов, чем у кастрированных животных, получавших эстрогены. Содержание филаментов в гладкомышечных клетках матки после овуляции и во время беременности такое же, как в клетках миометрия кастрированных животных.

Учитывая приведенные выше данные, можно предположить, что уменьшение количества филаментов обусловлено более высокой деполимеризацией их под действием эстрогенов.

Gansler полагает, что в матке даже в соседних гладкомышечных клетках филаменты расположены с различной степенью плотности. По-видимому, степень плотности расположения их в клетке сказывается и на состоянии клеточных мембран. По мнению Gansler, размеры и количество филаментов в гладкомышечных клетках матки зависят в основном от двух факторов: степени полимеризации и деполимеризации сократительных белков и количества жидкости, которая поступает из внутриклеточного пространства в межклеточное, и наоборот. Уменьшение количе-

ства филаментов под влиянием эстрогенов позволяет предполагать, что деполимеризация сократительных белков при этом усиливается.

Особенностью ультраструктуры сократительных белков гладкой мышцы и, в частности, миометрия, является расположение филаментов внутри клетки. В поперечнополосатой мышце филаменты размещены в виде определенных, одинаково направленных структур, в гладкой мышце — в большинстве случаев хаотично, перекрещиваясь в разных направлениях. Различно структурированные группы филаментов иногда разделены друг от друга даже в пределах одной клетки. В амебовидных отростках гладкомышечных клеток филаменты менее ориентированы, чем в центральных участках клеток (Gansler, 1967).

В клетках миометрия имеются плотные тельца, также как и филаменты, участвующие в сократительном процессе (Gansler, 1967). Они располагаются в гладкомышечных клетках миометрия параллельно продольной оси клетки, кружевообразно. Подобные плотные тельца, напоминающие филаменты, были ранее обнаружены в гладкомышечных клетках сосудов, в них они вытянуты в радиальном направлении от клеточной поверхности внутрь миоплазмы (Conti и др., 1964). При электронномикроскопических наблюдениях Gansler отметила, что плотные тельца гладкомышечных клеток миометрия исключительно лабильны и исчезают во время сокращения. По-видимому, они образуются в клетке с участием тропомиозина — одной из специальных конформационных форм миозина (Elliott, 1964).

Таким образом, ряд структурных и биохимических особенностей сократительных белков в гладкомышечных клетках матки (низкая сравнительно с поперечнополосатым мышечным волокном активность АТФ-азы, содержание в клетке в основном актиновых филаментов, неупорядоченность их расположения в клетке, трудность идентификации в интактной ткани миозиновых филаментов) не позволяет безоговорочно экстраполировать теорию Hanson и Huxley о скользящих нитях в скелетной мышце на механизм сокращения миометрия.

По мнению Gansler (1967), в основе сократительного механизма гладкомышечных клеток матки лежат процессы набухания и отбухания коллоидальных структур сократительных белков (синерезиса). Они обуславливают изменения объема мышечных клеток, дифференциальную полимеризацию сократительных белков, ориентированную и неориентированную оранжировку филаментов в клетке во время сокращения и расслабления. Гипотезу синерезиса Gansler подтверждает следующими данными. Гладкие мышцы, находящиеся в изотоническом растворе саха-

роны и увеличивающиеся в объеме за счет поглощения воды, после добавления ионов Ca^{2+} уменьшаются в объеме (Burnstock, Holman, Prosser, 1963). Под влиянием холода, вызывающего сокращение клеток миометрия, объем мышцы изменяется (Daniel, 1963). Растяжение гладкой мышцы приводит к потере веса, что объясняют изменением объема клеток (Ernst, Tigui, Nagy, 1954).

Gansler предполагает, что актин и миозин в расслабленной мышце или в мышце после введения эстрогенов находятся в неориентированном состоянии. При электронномикроскопических исследованиях это проявляется в недостаточно сформированных филаментах. Ионы Ca^{2+} , входящие в клетку, не только способствуют взаимодействию между сократительными белками, но и ведут к образованию оформленных тонких полимеров — филаментов. Изменение объема клеток за счет гидратации и дегидратации миоплазмы Gansler считает первичным фактором сократительного процесса, а параллельное расположение филаментов в гладкомышечных клетках матки — вторичным. Основу взаимодействия между сократительными белками она усматривает в сетчатом разветвленном расположении филаментов, обеспечивающем образование коллоидального геля, т. е. сокращение (синерезис) коллоидов.

Согласно гипотезе синерезиса действие эстрогенов на сократительные белки матки может быть определено как деполимеризующее. Эстрогены деполимеризуют сократительные белки, что приводит к падению исходного тонуса, релаксации миометрия. Действие прогестерона вызывает полимеризацию (агрегацию) сократительных белков в филаменты даже в несокращенной, расслабленной мышце. Это проявляется в более высоком исходном тонусе.

В экспериментах Csapo (1955) длина препаратов — полосок матки — увеличивалась при обработке эстрогенами и уменьшалась при обработке прогестероном. С точки зрения гипотезы Gansler, возрастание длины (увеличение пластичности миометрия) под действием эстрогенов подтверждает представление о миоплазме как о белковом растворе с низкой степенью полимеризации. Напротив, уменьшение длины миометриальных полосок под влиянием прогестерона указывает на возрастание вязкости за счет увеличения полимеризации сократительных белков.

Гипотеза о том, что синерезис является ведущим фактором сокращения гладкой мышцы миометрия, не может быть принята, так как об изменении объема гладкомышечных клеток свидетельствуют лишь косвенные доказательства.

Shoenberg (1965), Needham, Shoenberg (1967), Kelly, Rice (1968) обнаружили, что во время сокращения и расслабления гладкомышечных клеток тонкие филаменты расположены параллельно и диаметр их не изменяется. Следовательно, возможно их скольжение. О механизме скольжения свидетельствует также то, что в сокращенной мышце на поперечном срезе филаментов значительно больше, чем в покое. Наиболее вескому доводу против теории механизма скольжения — отсутствию нитей миозина в покое или сокращенной гладкой мышце матки — может быть противопоставлено предположение — необходимое для скольжения количество миозиновых филаментов формируется непосредственно в момент сокращения.

Rappner, Honig (1967), Kelly, Rice (1968) в некоторых гладкомышечных клетках выявили толстые нити миозина. Толстые и тонкие филаменты размещались в различных направлениях относительно друг друга. На поперечных срезах миофибрилл обнаруживались розетки с толстой миозиновой нитью, расположенной центрально, и окружающими ее тонкими актиновыми нитями. На этом примере мы еще раз убеждаемся, что надмолекулярная организация сократительного аппарата клеток миометрия не имеет той упорядоченности, которая свойственна миофибриллам поперечнополосатого мышечного волокна. Этим и объясняется отсутствие исчерченности гладкомышечных клеток.

На основании анализа структуры гладкой мышцы матки можно сделать следующее заключение. Гладкомышечные клетки миометрия состоят из тех же компонентов, что и другие клетки мышц. Однако они имеют характерные морфологические особенности. Между отдельными гладкомышечными клетками существует высокоразвитая система связей. Это — различные участки межклеточного контакта: зоны взаимного пиноцитоза, нексусы, десмосомы. Под влиянием эстрогенов и прогестерона форма межклеточных связей, характер поверхностного мембранного комплекса и внутриклеточных мембранных систем в гладкомышечных клетках изменяются. Сократительные белки гладкомышечных клеток миометрия обладают более низкой АТФ-азной активностью, чем скелетной мышцы. В них структурно оформлены в виде филаментов только актиновые компоненты, которые в гладкомышечной клетке расположены хаотично.

Электрическая активность гладкомышечных клеток

Клетки миометрия с периода полового созревания начинают проявлять спонтанную сократительную и электрическую активность. Важнейшим стимулом для возникновения этих физиоло-

гических свойств являются половые гормоны — эстрогены и прогестерон. С момента появления менструальной функции клетки миометрия приобретают определенный ритм в сократительной деятельности и процессах самовозбуждения. Уровень последних наиболее высокий в период менструации, когда содержание половых гормонов низкое. Искусственное выключение функции яичников, а также менопауза сопровождаются инертностью мышечных клеток и постепенным замещением их соединительной тканью.

Мембранный потенциал. Принципиальных различий в возникновении электрических явлений в клетках гладкой мускулатуры матки и скелетных мышц или миокарда нет. Вместе с тем некоторые факторы, определяющие потенциал покоя и потенциалы действия в клетках миометрия, отличаются от таковых в скелетных мышцах, а именно:

1) чрезвычайно малые размеры клеток миометрия. Например, диаметр клеток матки человека вне беременности колеблется от 2,5 до 5 мкм, а во время беременности — от 5 до 10 мкм;

2) наличие спонтанных электрических разрядов в клетках миометрия;

3) большая скорость обмена Na в состоянии покоя и меньшая скорость обмена K в миометрии по сравнению с другими тканями;

4) большая величина соотношения поверхности и объема (табл. 1). В миометрии по сравнению с миокардом или скелетной мышцей поверхность гладкомышечной клетки примерно в 10 раз больше, чем ее объем.

Поляризация клеток миометрия обусловлена наличием возбудимой протоплазматической мембраны, неравномерным распределением ионов, прежде всего Na^+ , K^+ и Cl^- , внутри и снаружи ее, избирательной проницаемостью мембраны к некоторым ионам.

По сравнению со скелетной мышцей в миометрии отмечается более высокое содержание ионов Na^+ , Cl^- и низкое K^+ и Ca^{2+} . Ионный состав гладкой мышцы изменяется в зависимости от возраста, фазы менструального цикла, беременности, гормональных воздействий. При беременности содержание K и Na в миометрии значительно возрастает (Н. С. Бакшеев, Е. Т. Михайленко, 1969). Эстрогены способствуют увеличению внутриклеточной концентрации K на 10—50% (Kobe, 1950).

Содержание ионов Na^+ и K^+ в межклеточной среде и внутри клеток миометрия различно. В гладкомышечной клетке содержится большое количество ионов K^+ и крупных органических

Таблица 1

*Основные размеры гладкомышечной клетки скелетной мышцы,
миокарда и миометрии*

Показатель	Мышца		
	скелетная	сердечная	миометрий
Диаметр клетки, мм	0,08	0,02	0,006
Длина клетки, мм	10	0,2	0,03
Объем клетки по отношению к объему ткани, %	88	75	65
Количество клеток в 1 мм ³	17	1200	2,3·10 ⁶

ионов Na^+ и Cl^- . Эта ионная асимметрия возникает по законам образования электрохимического равновесия. В миометрии тепловых животных внутриклеточное содержание K^+ колеблется от 90 до 220, Na^+ — от 7 до 110, Cl^- — от 33 до 83 экв на 1 л клеточной воды.

Представление об ионной проницаемости мембраны очень сложно и разноречиво. Предполагается, что в мембране для различных ионов имеются свои каналы и что проницаемость калиевых, натриевых и хлорных каналов может изменяться независимо друг от друга.

Избирательная проницаемость разных каналов обусловлена соотношением диаметра каналов (в среднем около 6 Å) и диаметра ионов с их оболочками (K^+ — 4,4 Å, Na^+ — 6,8 Å), силами взаимодействия между зарядом иона и зарядом вокруг поры и на стенке канала и др.

Проницаемость K^+ и Na^+ через мембрану клетки в покое составляет 75 : 1. На слабо сорбируется цитоплазмой, а Ca^{2+} содержится в ней только в связанном состоянии. Скорость перемещения ионов K^+ через мембрану цитоплазмы составляет 2—4 моль/(см²·с). Установлено, что 55% ионов K^+ обменивается с полупериодом 48 мин и 45% — 500 мин (Goodford, Hermansen, 1960, 1961). Растяжение мышцы сопровождается потерей ионов K^+ (Ikeda с соавт., 1958). Эстрогены тормозят выход K^+ из клеток, прогестерон ускоряет его (Као, 1961).

В настоящее время можно считать доказанным, что потенциал покоя возбудимых клеток (внутреннее содержание заряжено отрицательно) создается поляризацией клеточной протоплазматической мембраны ионами K^+ и Na^+ (Straub, Burhstock, 1958; Marshall, Csapo, 1961). Основную роль в создании потенциала покоя играют ионы K^+ . Об этом свидетельствует тот факт,

что потенциал покоя очень близок к калиевому равновесному потенциалу, а изменения его находятся в линейной зависимости от $\lg$ концентрации K^+ во внеклеточной среде. Во внутриклеточном пространстве большее количество K находится в ионизированном состоянии (Hodgkin, 1964).

Величину потенциала мембраны миомерия определяют с помощью микроэлектродов, методом сахарозного мостика или рассчитывают по уравнению Нернста. Величина потенциала покоя клеток миомерия ниже, чем клеток скелетной и сердечной мышц (90 и 80 мВ), и колеблется в зависимости от гормонального насыщения организма и различных стадий беременности от 35 до 65 мВ.

Согласно уравнению Нернста, мембранный потенциал (МП) изменяется пропорционально логарифму соотношения содержания ионов K^+ во внеклеточной среде и концентрации его внутри клетки, т. е. при десятикратном изменении содержания K^+ во внеклеточной среде потенциал должен изменяться на 58 мВ. Однако, по данным Kuriyama (1963), при десятикратном увеличении концентрации ионов K^+ в экстраклеточной жидкости мембрана клетки деполяризуется только на 38 мВ. Результаты Kuriyama и многих других экспериментаторов показали, что при изменяющихся концентрациях K^+ во внешней среде величина потенциала покоя не соответствует калиевому равновесному потенциалу, который всегда значительно больше. Так, по данным Kao, Sigman (1963), потенциал покоя гладкомышечной клетки матки кролика составляет 48—49 мВ, а калиевый равновесный потенциал — 82—89 мВ, по данным Marshall (1962), соответственно — 57 и 91 мВ. Такое различие данных автор объясняет повреждающим действием электрода, а также вхождением в клетку ионов Na^+ и Cl^- .

Casteels (1968, 1969, 1970) определял движение ионов K^+ , Na^+ и Cl^- внутрь клетки и из нее по изотопной методике. Для ионов K^+ выход составлял $7,2 \cdot 10^{-12}$ моль/(см²·с⁻¹), вход — $4,16 \cdot 10^{-12}$ моль/(см²·с⁻¹), для ионов Na^+ соответственно — $7,2 \cdot 10^{-12}$ и $5,0 \cdot 10^{-12}$ моль/(см²·с⁻¹), для ионов Cl^- — $8,4 \cdot 10^{-12}$ и $10,3 \cdot 10^{-12}$ моль/(см²·с⁻¹). Показатель проницаемости для ионов K^+ был равен $8,3 \cdot 10^{-8}$, для ионов Na^+ — $1,6 \cdot 10^{-8}$, для ионов Cl^- — $5,5 \cdot 10^{-8}$ см²/с. Величина потенциала покоя, рассчитанная с учетом независимости движения ионов по их собственным электрохимическим градиентам, была примерно на 20 мВ меньше, чем измеренная в эксперименте. Объяснить неидентичные данные можно следующим. Возможно, при подсчетах натриевой и калиевой проницаемости возникают значительные ошибки. Это происходит

потому, что точное определение внутриклеточной концентрации ионов Na^+ затруднено существованием в клетке различных отсеков, в которых Na может связываться или секвестрироваться.

Ионы Na^+ играют большую роль в электрических процессах клеточных мембран, поддержании уровня потенциала покоя. Обнаружена зависимость между величиной потенциала покоя и проницаемостью клеточной мембраны для ионов Na^+ . До определенного (порогового) уровня снижения потенциала проницаемость для ионов Na^+ возрастает пропорционально этому снижению. При достижении порогового уровня потенциала покоя проницаемость мембраны для ионов Na^+ интенсивно увеличивается, этим и объясняется «взрывоподобный» характер потенциала действия (Е. К. Жуков, 1969). При величине потенциала действия, близкой к потенциалу равновесия ионов Na^+ , начинается процесс реполяризации мембраны до восстановления исходного потенциала покоя.

В мембране гладкомышечных клеток обнаружено взаимодействие между ионами K^+ и Cl^- (Casteels, 1969). В среде, не содержащей ионов Cl^- , одновременно с увеличением выхода ионов K^+ из гладкомышечных клеток уменьшается концентрация ионов Cl^- в клетке. Замена Cl^- непроницаемыми ионами снижает проницаемость мембраны для K^+ . Высокое внутриклеточное содержание хлоридов, вероятно, вызвано их активным поглощением. Взаимодействие ионов K^+ и Cl^- во время движения через мембрану, возможно, обусловлено прохождением их через одни и те же каналы. Это подтверждается тем, что ионы Ca^{2+} действуют на выход ионов K^+ только в случае, если хлориды замещаются непроницаемыми ионами. О взаимодействии между ионами K^+ и Cl^- свидетельствует также влияние рН на проницаемость их. Сдвиги рН оказывают влияние на выход ионов Cl^- из гладкомышечных клеток только в среде, лишенной ионов K^+ , и, в свою очередь, действие рН на выход ионов K^+ зависит от присутствия в среде ионов Cl^- (увеличение выхода при рН 8,9 и уменьшение при рН 5,6).

Существенное влияние на величину МП гладкомышечных клеток миометрия оказывают ионы Ca^{2+} . Снижение внеклеточного содержания Ca^{2+} ведет к деполяризации мембраны, т. е. к уменьшению МП, повышение — к гиперполяризации (Abe, 1970). Избыток ионов Ca^{2+} вызывает гиперполяризацию клеток миометрия беременной крысы при условии, что содержание ионов Na^+ не уменьшалось ниже 50% нормы. При более низкой концентрации Na^+ (замещение Na сахарозой), т. е. тогда, когда

мембрана была уже гиперполяризована, увеличение содержания Ca^{2+} оказывало слабый гиперполяризующий эффект.

Активный транспорт ионов. Транспорт ионов Na^+ и K^+ через мембрану клетки может осуществляться по концентрационному и электрохимическому градиенту, а также активно, с использованием энергии клеточного метаболизма.

Неравномерное распределение ионов K^+ и Na^+ на мембране обусловлено электрическим градиентом, удерживающим их на поверхности ее, и особым механизмом, выталкивающим ионы K^+ и Na^+ против их концентрационных градиентов. Этот механизм, связанный с затратой энергии обмена веществ, называется калий-натриевым насосом. Выталкивание ионов Na^+ в гладкомышечных клетках связано с поступлением в них ионов K^+ . Эта связь отчетливо выявляется в условиях пребывания мышцы в безнатриевой или бескальциевой среде (Casteels, 1970).

По данным Daniel, Robinson (1960a), охлаждение миометрия до 4°C в течение нескольких часов приводило к снижению внутриклеточного содержания K^+ и увеличению внутриклеточной концентрации Na^+ . После согревания мышцы ионная асимметрия восстанавливалась почти полностью, полоски матки обладали исходной спонтанной активностью, генерировали потенциал действия и сокращались. В бескальциевой среде после согревания мышцы выход ионов Na^+ из клетки не восстанавливался. В клетку поступало столько ионов K^+ , сколько ионов Na^+ выталкивалось из нее. Это подтверждали и результаты экспериментов со свежими и охлажденными полосками миометрия (Као, 1963; Kao, Siegman, 1963).

Существует и другое мнение: натриевый и калиевый насосы не связаны, натриевый насос работает значительно сильнее, чем калиевый (Goodford, Hermansen, 1961).

Особый интерес представляет изучение источников энергии, обеспечивающих активный транспорт. В экспериментах Siegman, Као (1966) после вымачивания полосок эстрогенообработанного миометрия в охлажденном растворе Кребса без глюкозы и последующего отогревания до комнатной температуры выход Na^+ значительно снизился, а вход K^+ не изменился. Добавление глюкозы в раствор восстанавливало выход ионов Na^+ . Эти наблюдения позволяют считать, что выход Na^+ зависит от содержания глюкозы во внеклеточной среде, а вход K^+ — от энергии расщепления внутриклеточных субстратов. Следовательно, при ограничении энергии калиевый насос начинает работать отдельно от натриевого.

В миометрии основным источником энергии, обеспечивающей активный транспорт, является окисление глюкозы. Ингибиторы

аэробного метаболизма (цианид калия, азид натрия) очень мало влияют на активный транспорт катионов, в то время как ингибиторы анаэробного гликолиза (моноацетат, флуороацетат), а также оубаин (g-строфантин) тормозят его (Daniel, Robinson, 1960). Так, было установлено, что в матке $\frac{4}{5}$ выхода Na^+ из клетки блокируется строфантином (Као, Zakin, 1962).

Потенциал действия. В гладкомышечных клетках миометрия регистрируются спонтанные и вызванные электрической стимуляцией потенциалы действия. Величина, форма, скорость протекания потенциалов действия неодинаковы при исследовании мышечных тканей на различных уровнях и, кроме того, зависят от способа их регистрации. При внутриклеточной регистрации, т. е. при отведении электрического потенциала от одиночных клеток миометрия, получены следующие результаты. Величина потенциала действия в среднем составляет 65 мВ. В зависимости от стадии беременности и гормонального фона она может колебаться от 40 до 70 мВ, а длительность — от 10 до 50 мс. Максимум скорости нарастания потенциала составляет около 10 мВ/с (Marshall, 1959; Goto, Kuriyama, Abe, 1961; Casteels, Kuriyama, 1965). При внеклеточной регистрации, т. е. при отведении потенциала от группы клеток, получены другие данные. В отличие от внутриклеточного монофазного потенциала внеклеточный потенциал имеет двух- или даже трехфазную форму. У теплокровных животных (крыса, кролик, кошка) при отведении от полосок миометрия, содержащих несколько клеток, величина потенциала действия колеблется от 1 до 2 мВ, длительность — от 15 до 44 мс. У человека при отведении от большой группы клеток матки потенциал действия составлял 300—500 мкВ вне беременности (Csaro и др., 1963) и 1 мВ при беременности (Levy-Solal и др., 1952). Продолжительность потенциала действия при отведении от больших групп клеток колебалась от 40 до 300 мс.

У большинства теплокровных гладкомышечные клетки миометрия проявляют спонтанную активность до, во время и после беременности. Исключение составляют лишь кошки (в начале беременности) и кролики (в середине ее).

Величина потенциала действия гладкомышечных клеток миометрия в значительной мере зависит от гормонального состояния. Вне беременности в матке овершут (состояние, при котором величина потенциала действия больше величины потенциала покоя) наблюдается крайне редко, но при беременности величина потенциала действия может достигать 70 мВ.

В большинстве гладкомышечных клеток миометрия спонтанные или вызванные электрической стимуляцией потенциалы дей-

ствия имеют следовой отрицательный потенциал вне и при беременности и после родов. На ранних стадиях беременности потенциал действия со следовой деполяризацией вне беременности изменялся на потенциал действия со следовой гиперполяризацией. Следовая гиперполяризация нарушалась избытком ионов K^+ в среде (Bulbring, Casteels, Kuriyama, 1968). Это свидетельствует о связи этого феномена с увеличением калиевой проводимости.

В экспериментах, проведенных на различных гладкомышечных клетках, в том числе и миометрия, была установлена зависимость амплитуды спонтанных потенциалов действия от внеклеточного содержания ионов Na^+ . Так, Goto, Woodbury (1958) обнаружили, что частичное замещение ионов Na^+ сахарозой вызывает большое уменьшение величины потенциалов действия. Аналогичные результаты были получены при изучении в период беременности спонтанных потенциалов действия матки крысы (Marshall, 1963) и клеток миометрия кролика (Као, 1967). Влияние ионов Na^+ на генерацию потенциала действия в гладкомышечных клетках матки подтвердили также результаты исследований с использованием метода фиксации напряжения на мембране (Anderson, Moog, 1968). На основании этих данных определилась гипотеза о натриевой природе потенциала действия. Однако в литературе есть большое количество данных, не согласующихся с ней. Так, Daniel и Singh (1958) отметили, что уменьшение внеклеточного содержания Na^+ до $1/9$ нормы не снижало амплитуды потенциала действия матки крысы. Уменьшение концентрации ионов Na^+ в растворе до 20 ммоль (115 ммоль в норме) и замещение недостающего его количества холином или гидроксиметиламинометаном не сказывалось на параметрах потенциала действия в матке мыши и крысы в период беременности и после нее — в этих условиях отмечался овершут потенциала действия. Дальнейшее уменьшение концентрации Na^+ приводило к постепенному снижению восходящей фазы потенциала действия (Kuriyama, 1961в, 1964в; Csapo, Kuriyama, 1963).

Расхождения в данных различных авторов Као (1967) объяснял следующим. Незначительное изменение электрической активности гладкомышечных клеток матки вызвано уменьшением количества ионов Na^+ в среде, что обусловлено медленной диффузией Na^+ из толщи препарата. Результаты исследований влияния гипонатриевых растворов на потенциалы действия гладкомышечных клеток мы объясняем следующим образом. Поскольку такие исследования были проведены на спонтанно активных препаратах, то возможно, что падение скорости восходящей фазы

потенциала действия в гипонатриевой среде происходило вследствие нарушения проведения потенциалов, а уменьшение их амплитуды или полное исчезновение потенциала действия было результатом снижения пейсмекерной активности некоторых гладкомышечных клеток в низконатриевых средах (Р. С. Орлов, Х. С. Хамитов, Э. Г. Улумбеков, 1971).

Предположение о том, что не только ионы Na^+ оказывают влияние на генез потенциала действия клеток миометрия подтвердили и результаты экспериментов с электрической стимуляцией. У крыс электрическая стимуляция миометрия вызывала потенциалы действия, амплитуда и максимальная скорость восходящей фазы которых увеличивались в низконатриевом растворе (Abe, 1970). В этих же условиях амплитуда и скорость подъема восходящей фазы спонтанных потенциалов действия уменьшались. После трехчасовой экспозиции полосок миометрия в низконатриевом растворе электрическая стимуляция еще вызывала потенциалы действия, в то время как спонтанные потенциалы не наблюдались.

Влияние ионов Ca^{2+} на формирование электрической активности клеток. В настоящее время чрезвычайно актуальным является вопрос о влиянии ионов Ca^{2+} на возбудимость и проницаемость протоплазматических мембран клеток миометрия. Как известно, концентрация ионов Ca^{2+} в организме небольшая. Так, в сыворотке крови Ca содержится 4,5—5,5 мэкв/л, что в 24 раза меньше, чем Na (143 мэкв/л). Однако ионы Ca^{2+} непосредственно участвуют в образовании электрических потенциалов на мембране, поддержании уровня возбудимости и т. д. Электрофизиологические свойства клеток в значительной степени определяются концентрацией ионов Ca^{2+} в омывающей клетки миометрия среде. Изучение влияния бескальциевого раствора и раствора с повышенной концентрацией ионов Ca^{2+} на электрофизиологические свойства гладкомышечных клеток миометрия животных в конце беременности позволяет отметить следующее. Действие бескальциевого раствора приводит к сдвигу МП в сторону депolarизации, исчезновению спонтанной электрической активности (СЭА), угнетению возбудимости и увеличению проницаемости протоплазматических мембран клеток миометрия. Аналогичные изменения наблюдали и другие авторы (Д. С. Воронцов, М. Ф. Шуба, 1960; Р. С. Орлов, 1967; Burnstock, Stroub, 1958, и др.).

Удаление ионов Ca^{2+} из безнатриевого раствора не вызывает изменения МП и не оказывает существенного влияния на электротонический потенциал, но приводит к исчезновению пиковых потенциалов (вызванной и спонтанно возникающей электриче-

ской активности). При замене данного раствора на исходный вызванная и спонтанная электрическая активность (СЭА) восстанавливается.

Marshall (1965, 1968) отмечала, что эффект кальциевой недостаточности менее выражен, если из раствора одновременно с Са удален и Na. Мысль о том, что ионы Ca^{2+} могут замещать ионы Na^+ и переносить заряды при генерации потенциала действия через одни и те же каналы в мембране, подтвердили следующие данные. Тетродотоксин (яд, блокирующий вход ионов Na^+ через мембрану) не блокировал потенциалы действия гладкомышечных клеток; ионами Ca^{2+} можно было замещать ионы Na^+ в генерации потенциалов действия, ионами Ca^{2+} можно было подавлять возникновение потенциалов действия (Marshall, 1965). Эти данные показывают, что нормальный потенциал действия в гладкомышечных клетках миоэпителия обусловлен влиянием входящего потока ионов Ca^{2+} и Na^+ .

Сдвиг МП в сторону деполяризации и уменьшение сопротивления клеточных мембран в бескальциевом растворе свидетельствуют об увеличении проницаемости к ионам, и прежде всего к ионам Na^+ . Прекращение генерации потенциалов, исчезновение СЭА и угнетение возбудимости в бескальциевом растворе указывают на то, что ионы Ca^{2+} играют существенную роль в этих процессах. В бескальциевом растворе происходит инактивация натрий-калийпереносящего механизма и возникают функциональные изменения структуры мембраны. Замена бескальцевого раствора раствором Кребса вызывает восстановление СЭА, величины МП, степени проницаемости и возбудимости гладкомышечных клеток миоэпителия. Повышенная концентрация ионов Ca^{2+} в окружающем клетки миоэпителия растворе увеличивает сопротивление клеточных мембран на фоне развивающейся гиперполяризации. Аналогичные изменения наблюдались и при исследовании гладкомышечных клеток других органов (М. Ф. Шуба, 1965). Abe (1970) установил, что повышение содержания Са во внеклеточной среде гиперполяризует мембрану и увеличивает скорость возрастания амплитуды потенциалов действия, уменьшение концентрации Са вызывает противоположный эффект. По-видимому, повышение концентрации ионов Ca^{2+} в окружающей клетки среде приводит к уменьшению проницаемости клеточных мембран для ионов Na^+ и увеличению ее — для ионов K^+ (Bülbring, Tomita, 1969). Начальное увеличение амплитуды пиковых потенциалов под влиянием раствора с повышенным содержанием ионов Ca^{2+} связано с активацией натрий- и кальцийпереносящего механизма, благодаря чему уве-

личивается скорость входа и выхода ионов через клеточную мембрану. В дальнейшем, вероятно, 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 к другим ионам и прежде всего к ионам Na^+ . Удаление ионов Ca^{2+} из среды, окружающей мышечные клетки матки, приводит к тому, что мембрана теряет свойство полупроницаемости, а возникающая деполяризация обусловливается проникновением ионов Na^+ внутрь клеток. При удалении ионов Ca^{2+} из безнатриевой среды МП существенно не изменяется. На основе данных некоторых авторов можно утверждать, что влияние ионов Ca^{2+} на проницаемость клеточных мембран обусловлено конкуренцией с ионами Na^+ за каналы на мембране и связь с молекулами-переносчиками. Процессы ассоциации и диссоциации их с липопротеинами мембраны и адсорбции на внутренней или наружной поверхности мембраны участвуют в создании электрического поля, влияющего на движение ионов (Б. И. Ходоров, 1969).

В бескальциевом растворе нарушается механизм сокращения клеток миометрия, а другие ионы, находящиеся в омывающей мышечную полосу среде, не могут заменить функцию ионов Ca^{2+} . В бескальциевой среде параллельно изменяется электрическая и сократительная активность; 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.

Рассмотрим, какое влияние на механизм сокращения клеток оказывает взаимодействие ионов Ca^{2+} с сократительными белками.

Hasselbach, Mokinosе (1961), Bremla и соавторы (1966) в экспериментах установили, что экстрагированные мышечные волокна в присутствии АТФ могут сокращаться лишь в среде с содержанием ионов Ca^{2+} выше 10^{-7} моль. При меньших концентрациях Ca^{2+} АТФ оказывает на волокна лишь расслабляющее действие. Максимальная сократительная активность наблюдается при концентрации ионов Ca^{2+} 10^{-6} — 10^{-5} моль. Наличие минимальных концентраций ионов Ca^{2+} необходимо для проявления не только контрактильной, но и ферментативной АТФ-азной активности мышечных волокон (актомиозина).

Hasselbach (1964), Portzehl и соавторы (1964) экспериментально доказали, что пузырьки эндоплазматического ретикулаума

обладают способностью аккумулировать Са и снижать концентрацию свободных ионов Ca^{2+} в межфибриллярном пространстве с 10^{-5} до 10^{-9} моль, т. е. ниже той минимальной концентрации, при которой миофибриллы еще обладают способностью взаимодействовать с АТФ (10^{-7}). Аккумуляция Ca^{2+} в эндоплазматических пузырьках не является простой адсорбцией, так как осуществляется только в присутствии АТФ и ионов Mg^{2+} в физиологических концентрациях и, вероятно, протекает за счет энергии, высвобождающейся при расщеплении АТФ. Авторы высказывают предположение, что в данном процессе вступает в действие механизм «кальциевой помпы» по аналогии с натриевым насосом.

Исследование субклеточных структур мышечных волокон показало, что аккумуляция ионов Ca^{2+} происходит в основном в мембране и трубчатых структурах Т-системы, расположенных перпендикулярно к оси волокна и имеющих выход на поверхность клеточной мембраны. Раздражение мышечного волокна электрическим током или медиатором нервного возбуждения приводит к внезапному высвобождению и выходу из трубочек эндоплазматического ретикулума в омывающую миофибриллы среду ионов Ca^{2+} . Одновременно изменяется проницаемость клеточной мембраны к ионам Na^+ и K^+ . Результаты электрофизиологических исследований, проведенных с помощью микроэлектродной техники Huxley, Taylor (1958), подтвердили данную концепцию. После прекращения раздражения восстанавливается нормальная проницаемость мембраны, в результате действия «кальциевой помпы» вновь снижается концентрация ионов Ca^{2+} в окружающей миофибриллы среде и мышца переходит в расслабленное состояние до поступления нового импульса возбуждения.

АТФ-азная активность миозина мышцы в присутствии актина — функция концентрации ионов Ca^{2+} в среде (Sandow, 1965, 1970). Когда из среды удаляют актин, АТФ-азная функция миозина не проявляется даже при значительном возрастании концентрации внутриклеточного свободного Са.

Реакция актина с миозином может происходить спонтанно в бескальциевом растворе, если в среде находятся ионы Mg^{2+} и АТФ (Ebashi, Endo, 1968). Однако, если в среду вводится другой структурный белок — тропонин, реакция между актином и миозином прекращается и возобновляется вновь при добавлении Ca^{2+} .

Активирующая роль Са в процессе взаимодействия актина и миозина состоит не в стимуляции АТФ-азной функции миозина, а в связывании тропонина, т. е. в снятии его тормозящего

влияния на взаимодействие актина с миозином (Ebashi, Endo, 1968). Из всех мышечных белков только тропонин вступает в обратимую реакцию с Ca^{2+} при концентрациях Ca^{2+} ниже 10^{-7} моль. Константа связывания ионов Ca^{2+} тропонином совпадает с константой взаимодействия актина с миозином. Из общего количества Са, связываемого миофибриллами, на долю тропонина приходится 87%. Чувствительность сократительных белков к ионам Ca^{2+} варьирует параллельно с константой связывания тропонина. Изменения в молекуле тропонина, вызванные связыванием или высвобождением ионов Ca^{2+} , так нарушают взаимодействие между актином и миозином, что цикл сокращения — расслабления мышечного волокна в присутствии тропонина становится зависимым от концентрации ионов Ca^{2+} .

В соответствии с гипотезой Ebashi, Endo (1968), в условиях покоя, когда в мышечной клетке нет свободного Са или определяется только подпороговая концентрация его (меньше 10^{-7} моль), тропонин посредством тропомиозина блокирует те участки актина, которые взаимодействуют с миозином (репрессия). При увеличении концентрации свободного Са выше пороговой ионы Ca^{2+} вступают во взаимодействие с тропонином и снимают его репрессивное влияние.

Sonnenblick (1969) уточнил эквимоллярную основу этого взаимодействия, а именно: 70 мкмоль Са на 1 кг массы ткани вступают в реакцию обратимого связывания с 70 мкмоль тропонина и обеспечивают полную активацию актомиозина.

Пороговая концентрация ионов Ca^{2+} , способная вызвать сокращение мышцы, по данным Е. К. Жукова (1969), колеблется от 0,2 ммоль до $1,5 \cdot 10^{-6}$ моль, а по данным И. И. Иванова (1969), — от 10^{-6} до 10^{-5} моль. Концентрация ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме может быть в 10 000 раз больше, чем в саркоплазме, причем 50% ионов Ca^{2+} может находиться в ионизированном состоянии, а остальное количество его — в связанном (с мембраной ретикулума и органическими внутриклеточными веществами). Следовательно, между внутренней поверхностью саркоплазматического ретикулума и внутриклеточным пространством создается значительный градиент концентрации Ca^{2+} . Расслабление мышц может произойти тогда, когда ионы Ca^{2+} перейдут из сократительной миофибриллярной системы в саркоплазматический ретикулум.

Таким образом, ионы Ca^{2+} выступают как фактор, устраняющий репрессию сокращений, тропонин — как рецептор Са, а тропомиозин действует как посредник между тропонином и актином, являясь непосредственным ингибитором активируемой ионами Ca^{2+} реакции между актином и миозином.

Активация сокращений — многозвеньевой процесс: *деполяризация мембраны* → *высвобождение или поступление извне химического активатора (Ca^{2+})* → *взаимодействие Ca^{2+} с сократительными белками*.

О ведущей роли ионов Ca^{2+} в механизме сокращения свидетельствуют многочисленные экспериментальные данные. Их можно объединить в три основных доказательства. Только ионы Ca^{2+} при введении внутрь мышечного волокна вызывают его укорочение (Heilbrunn, Wiercinski, 1947; Niedergerke, 1955). Во время сокращения увеличивается поступление Ca^{2+} в мышечные клетки (Shanes, 1961; Bianchi, 1969; Sandow, 1970). Изменение внеклеточной концентрации Ca влияет как на силу тетанических сокращений, так и на амплитуду и скорость развития калиевой и кофениновой контрактур (Sandow, 1965; Ebashi, Endo, Ohtsuki, 1969).

Спонтанная электрическая активность. СЭА выявляется в форме разрядов потенциалов действия, чередующихся с периодами молчания, которые длятся от 10 до 60 с. В периоды флуктуаций от состояния активности к периодам молчания наблюдаются изменения возбудимости. Так, в период молчания пороговый электрический стимул не способен вызвать потенциала действия, вплоть до начала появления разряда потенциалов действия. Необходимо более чем десятикратное возрастание интенсивности стимула, чтобы вызвать потенциалы действия в периоды покоя (Casteels, Kuriyama, 1965). Ритмичная электрическая стимуляция обычно подавляет спонтанные потенциалы действия (Kuriyama, 1963).

В гладкомышечных клетках миометрии крысы в ранней стадии беременности после каждого потенциала действия МП возвращается к исходному уровню (Kuriyama, Csapo, 1961a), но в более поздней стадии беременности во время развития разряда потенциалов действия мембрана остается деполяризованной, т. е. каждый последующий потенциал возникает до полной реполяризации предыдущего.

В период вне беременности в клетках матки морской свинки и в миометрии крысы обнаруживаются спонтанные потенциалы низкой частоты, т. е. мембрана реполяризуется до исходного уровня после каждого потенциала действия. В середине же и в конце беременности потенциалы возникают в виде цепочки разрядов более высокой частоты, т. е. мембрана клеток остается деполяризованной во время разряда потенциалов действия.

В клетках матки кошки вне беременности спонтанные разряды потенциалов возникают на фоне небольшой деполяризации,

но в начале беременности они никогда не наблюдаются (Bulbring, Casteels, Kuriyama, 1968).

Гладкомышечные клетки миометрия беременной женщины обладают СЭА, которая проявляется в медленных волнах деполяризации с возникающими на них потенциалами действия. СЭА гладкомышечных клеток миометрия крыс вне беременности в наших опытах не наблюдалось, за исключением редких случаев. СЭА гладкомышечных клеток миометрия крыс вне беременности продолжалась 3—5 мин, затем исчезала, и иногда появлялась вновь. Определенной периодичности ее появления не наблюдалось.

СЭА возникает на фоне развивающейся волны деполяризации, при этом наблюдаются синусоидальные колебания уровня МП. Электрическая активность клеток миометрия крыс проявлялась в пиковых потенциалах, что характерно и для клеток миометрия человека.

При изучении СЭА методами двойного сахарозного мостика и внутриклеточного отведения электрических потенциалов выделено три вида потенциалов действия клеток миометрия: пиковые потенциалы, пиковые потенциалы с препотенциалами и медленные волны деполяризации с пиковыми потенциалами небольшой амплитуды на их вершине.

Возможно, возникновение препотенциалов на восходящей части пиковых потенциалов и пиковых разрядов на волне деполяризации связано с асинхронной генерацией потенциалов действия другими клетками миометрия. Нельзя также исключить и особенности функционального состояния активных сопряженных ионно-транспортных механизмов, которые обеспечивают генерацию потенциалов действия. Все это в какой-то мере может отражать функциональную неоднородность клеток миометрия, например, наличие групп активных клеток, которые могут являться так называемыми водителями ритма миогенной природы (это — пейсмекерные клетки, возбуждение их передается по межклеточным путям).

Пейсмекерные потенциалы, посредством которых градуальная деполяризация мембраны генерирует потенциал действия, обнаружены во всех частях миометрия. Следовательно, области спонтанной генерации потенциалов не локализованы в специальных частях матки, а могут перемещаться внутри ткани (Magshall, 1962).

Результаты исследований показали, что величина МП гладкомышечных клеток миометрия в большинстве случаев нестабильна, а колеблется в пределах 40—65 мВ. Спонтанные колебания, по-видимому, связаны с ионными процессами, происходя-

щими на мембране клеток миометрия. Мембрана гладкомышечной клетки обладает большим электрическим сопротивлением и емкостью (Faft, Katz, 1953; Burnstock, Prosser, Barr, 1955; Daniel, Singh, 1958; Nagai, Prosser, 1963). Это обуславливает ее барьерные функции по отношению к различным ионам.

Гладкомышечные клетки миометрия при беременности ближе к пороговой деполяризации, и уровень возбудимости их значительно выше, чем вне беременности.

В настоящее время трудно произвести точные расчеты сопротивления и емкости гладкомышечных клеток миометрия. В литературе нет достоверных сведений о взаимосвязи между клетками, а современные методы не позволяют точно определить поверхность клетки (она имеет выраженную складчатость с большим количеством пиноцитов, каналов и отростков, изменяющих свою форму и величину).

Проведение возбуждения. Физиологические свойства миометрия напоминают свойства других висцеральных гладких мышц и могут рассматриваться с точки зрения функционального синцития. Распространение сокращения вдоль ткани и координированное сокращение целого органа — хорошо известное явление. Предполагают, что при этом возбуждение проводит среда между мышечными клетками. Данные определения сахарозным мостиком СЭА матки кошки и морской свинки (Bulbring, Casteels, Kuriyama, 1968) и вызванной электрической стимуляцией активности матки крысы (Abe, 1970) позволяют предполагать, что миометрий обладает свойствами объемного проводника.

В висцеральных гладких мышцах электрическими системами, обладающими определенным МП, сопротивлением и емкостью, являются отдельные гладкомышечные клетки, а единицами проведения электрических зарядов служат пучки гладкомышечных клеток (Р. С. Орлов, Х. С. Хамитов, Э. Г. Улумбеков, 1971).

Временная константа гладкомышечных клеток матки крысы при беременности несколько выше, чем других органов (например, кишечника) и равна 40—45 мс (Abe, 1970).

Скорость распространения потенциалов действия неодинакова у различных видов животных. Так, у крыс она составляет 6,7, у кошек — от 8 до 12 и у кроликов — от 0,5 до 6,0 см/с. Зависит она также и от состояния миометрия. В матке человека вне беременности скорость проведения равна 0,69 см/с, во время беременности — 13,30 см/с.

Имеется немало доказательств того, что единица проведения электрических зарядов в висцеральной гладкой мышце состоит из многих параллельно лежащих клеток. Так, чтобы при внеклеточной стимуляции создать в гладкой мышце разность

потенциалов и возбудить ее, необходим пучок клеток диаметром не менее 100 мкм. В экспериментах с внутриклеточной стимуляцией не удавалось вызвать потенциалы действия в гладкомышечных клетках (Kobayashi, Prosser, Nagai, 1967). Это также подтверждает мысль о том, что процессы возбуждения могут возникнуть только при конвергенции электрических полей.

В проблеме электрического взаимодействия между отдельными гладкомышечными клетками остается недостаточно ясным вопрос о роли нексусов. Если полагать, что нексус является местом, где осуществляется электрическая связь между гладкомышечными клетками, то нексусы должны быть между всеми или, по крайней мере, большинством гладкомышечных клеток. Однако это не наблюдается. Отмечена выраженная неравномерность распределения нексусов; в одних участках их очень много, иногда между одними и теми же клетками, в других — мало. Расположение нексусов между клетками также характеризуется большой вариабельностью. Отмечаются чрезвычайно малые отростки не более 500 Å в диаметре и большие инвагинации одной клетки в другую. На основании результатов электронномикроскопических исследований нексусов (Bagg, Dewey, 1968; Bergman, 1968) нельзя установить, являются ли неодинаковые формы нексусов вариациями однозначной структуры или различия в размерах и форме имеют физиологическое значение.

Помимо электрической гипотезы проведения возбуждения существуют гипотезы о химической и механической передаче. Goto и другие исследователи (1960) постулируют возможность химической передачи за счет выделения в точках контакта между отдельными гладкомышечными клетками особого медиатора, а Daniel (1960) предполагает, что при асинхронном сокращении гладкомышечные клетки одних отделов мышцы производят натяжение соседних клеток и способствуют генерации в них электрической активности.

Данные литературы и собственных экспериментальных исследований (Р. С. Орлов, 1967; Р. С. Орлов и др., 1971) убеждают нас в том, что проведение возбуждения в висцеральных гладких мышцах, и в частности в миометрии, происходит в результате взаимодействия между отдельными гладкомышечными клетками. Это взаимодействие зависит от следующих условий: природы структурно-морфологических соединений клеток, возбудимости мембран отдельных клеток, взаимодействия между отдельными клеточными группами. Проведение возбуждения в миометрии является электрическим феноменом. Потенциал действия генерируется в отдельных клетках. Функциональной

единицей проведения возбуждения является группа параллельно лежащих клеток. Это создает возможность для конвергенции и суммации потенциалов, необходимых для проведения возбуждения, и уменьшает действие межклеточного шунта.

Таким образом, в целостном организме мышечные клетки миометрия подвергаются влиянию гормонов, медиаторов и других биологически активных соединений. В мышечных клетках миометрия здорового организма с момента половой зрелости проявляется самовозбуждающаяся система, которая определяется соотношением половых гормонов и биологически активных веществ, ответственных за организацию ионного равновесия потенциала относительного покоя и потенциалов действия. Закономерности проявления электрофизиологических свойств детерминированы в генном аппарате клетки и являются стандартными для определенных состояний организма.

Гормональная регуляция электрической и механической активности

Во время беременности или в процессе искусственной обработки эстрогенами или прогестероном не только увеличиваются количество и размеры гладкомышечных клеток, но и изменяются их важнейшие физиологические показатели — МП, возбудимость, проводимость и сократимость. На основании данных экспериментальных исследований и клинических наблюдений рассмотрим характер и механизм влияния беременности и половых гормонов на функциональные свойства миометрия.

Влияние беременности и половых гормонов. Потенциал покоя гладкомышечных клеток миометрия небеременных крыс колеблется в пределах 35—38 мВ. Во время течки он достигает 40 мВ и в ходе беременности увеличивается до 65 мВ (Kuriyama, 1963). Динамика потенциала покоя миометрия крысы в ходе беременности следующая. Потенциал покоя составляет 42 мВ в начале беременности и 60 мВ — на 15-день ее. Значения его остаются высокими даже в последние дни беременности и лишь перед началом родов уменьшаются до 54 мВ. После родов МП быстро падает и на 3—4-й день после отделения плаценты достигает уровня МП до родов (Casteels, Kuriyama, 1965).

На стороне плаценты гладкомышечные клетки матки имеют более высокий МП, чем на неплацентарных участках. Разница составляет 7 мВ (Thiersch, Landa, West, 1959; Kuriyama, 1961в). Это было подтверждено и в опытах на кроликах и мышах (Goto, Csapo, 1959; Kuriyama, Csapo, 1959; Goto, Kuriyama, Abe, 1961).

Известно, что внутриклеточная концентрация ионов в миометрии крыс, кроликов, морской свинки остается постоянной во время беременности (Kao, 1961; Kao, Siegman, 1963; Casteels, Kuriyama, 1965; Bülbring, Casteels, Kuriyama, 1968). Отсутствие изменений в содержании ионов в мышечной ткани миометрии и увеличение МП во время беременности, по-видимому, обусловлены сдвигами ионной проницаемости клеточной мембраны, в частности, с повышением калиевой проницаемости увеличивается выход К из клетки. Так, у морской свинки на 20-й день беременности, когда концентрация K^+ во внеклеточной среде была увеличена в 10 раз, МП уменьшался больше, чем вне беременности (Casteels, Kuriyama, 1965).

Увеличение МП во время беременности, очевидно, обусловлено действием половых гормонов и, в первую очередь, прогестерона. В эксперименте после искусственной обработки миометрии эстрадиолом и прогестероном МП клеток изменяется примерно также, как и во время беременности. У кастрированных крыс инъекции эстрадиола в течение 5 дней (6 мкг ежедневно) вызывали увеличение МП с 32,5 до 57,6 мВ. В другом опыте после введения эстрадиола в течение 3 дней (по 6 мкг ежедневно) и затем прогестерона в течение 5 дней (12 мг ежедневно) МП увеличивался до 63,8 мВ (Marshall, 1959).

С помощью метода сахарозного мостика было установлено, что у кастрированных крыс потенциал покоя клеток шейки матки составлял 39 мВ, клеток тела матки — 40 мВ. Инъекции эстрадиола в течение 5 дней (7 мкг ежедневно) вызывают увеличение МП клеток шейки матки до 54 мВ, клеток дна — до 59 мВ (Р. С. Орлов, А. Т. Кеткин, 1968).

В экспериментах на кроликах получены противоречивые результаты. По данным одних исследователей (Goto, Csapo, 1959), введение кастрированным животным эстрадиола в течение 10 дней (25 мкг ежедневно) увеличивало МП с 35 до 42 мВ; а последующие инъекции эстрадиола на протяжении 5 дней существенно не изменяли его. Следующее за этим введение прогестерона в течение 5 дней (по 5 мг ежедневно) повышало МП до 55 мВ. В другом опыте МП клеток миометрии кролика на 3-й день после родов составлял 35 мВ, инъекции прогестерона в течение 3 дней (5 мг ежедневно) увеличивали его до 55 мВ; инъекции эстрадиола в течение 3 дней (50 мкг ежедневно) также повышали МП, но только до 48 мВ (Goto, Csapo, 1959).

Согласно данным других исследователей (Kao, Nishiyama, 1964), у кроликов, получавших прогестерон и эстрадиол, МП клеток миометрии существенно не отличается и составляет

соответственно 48,8 и 49,8 мВ. Не обнаружено каких-либо различий и в ионном составе.

У морской свинки и кошки измеряли МП и ионный состав клеток миометрия до и во время беременности и после введения эстрогенов и прогестерона (Bülbring, Casteels, Kuriyama, 1968). У небеременной морской свинки МП составлял в среднем 38 мВ, а на 13-й день беременности увеличивался до 58 мВ. Такое же увеличение потенциала покоя отмечалось после инъекций эстрадиола (8 дней по 5 мкг ежедневно) и последующего введения прогестерона (по 1,5 мг в течение 4 дней). Содержание ионов Na^+ , K^+ и Cl^- оставалось неизменным при беременности и во время инъекций эстрогенов и прогестерона. Аналогично изменялись электрические параметры в клетках миометрия кошки. Потенциал покоя вне беременности составлял 48 мВ, а на 17-й день беременности увеличивался до 64 мВ. Содержание ионов в клетках миометрия кошки не изменялось.

Таким образом, при введении прогестерона животным максимальные величины потенциала покоя гладкомышечных клеток наблюдаются в середине беременности. В эксперименте аналогичные данные получены при искусственной обработке миометрия прогестероном. Под влиянием эстрогенов МП также увеличивается, но несколько меньше.

Способность прогестерона поддерживать состояние беременности объясняют его влиянием на возбудимость клеток миометрия. Основным доказательством, подтверждающим данную точку зрения, является следующее. Полоски миометрия кролика и крысы, обработанные эстрогенами и прогестероном, неодинаково реагируют на электрическую стимуляцию. В ответ на каждый последовательный стимул в полосках, обработанных эстрогенами, амплитуда сокращений увеличивается (феномен положительной сократительной лестницы), а в полосках, обработанных прогестероном, — уменьшается (феномен отрицательной сократительной лестницы).

Сзаро (1955, 1961) объяснил блокирующее действие прогестерона гиперполяризацией клеточной мембраны, повышением порога возбуждения, нарушением проведения между отдельными клетками и невозможностью координированного сокращения.

Однако некоторые данные об электрических свойствах клеток миометрия противоречат этой теории. Так, не во всех препаратах миометрия, обработанных прогестероном, возникает гиперполяризация возбудимых мембран (Као, Nishiyama, 1964; Jung, 1965). Отсутствуют данные о том, насколько полно «лестничный» феномен отражает уровень гормонального насыщения миометрия. Не установлено, специфична ли «отрицательная лест-

ница» для действия прогестерона. Например, в опытах с миомет-
рием кастрированных крыс, получавших эстрадиол, выявлен
только феномен отрицательной сократительной лестницы (Schoe-
fild, 1960). Не удалось получить феномен прогестеронового бло-
ка при введении прогестерона в полость матки кролика (Schoe-
fild, 1961). При исследовании полосок с различных участков
маточного рога (место прикрепления плаценты и неплацентар-
ные участки) феномены их мало отличаются (Schoefild, 1963).
Во время развития беременности увеличивается не только ам-
плитуда, но и количество потенциалов действия в разряде. Пос-
ле родов количество потенциалов действия в разряде уменьша-
ется. Электрическая возбудимость во время беременности
полностью не подавляется. Об этом свидетельствуют такие
данные. Для возникновения в матке потенциала действия вне
беременности требуется электрический стимул продолжитель-
ностью 5—6 мс, на 8—20-й дни беременности — длительностью
2 мс, а через 6—8 ч после родов — продолжительностью
1—2 мс.

Объяснить несоответствие данных, полученных в опытах *in vivo* и *in vitro*, можно следующим. По-видимому, эксперименты *in vitro* не в полной мере воспроизводят условия, в которых на-
ходятся гладкомышечные клетки матки в организме. Очевидно,
электрическую активность клеток миометрии в организме тор-
мозят гормональные влияния. Они мало выражены после уда-
ления полосок матки из организма и помещения их в солевой
раствор, не содержащий соответствующей концентрации гормо-
на. В экспериментах, проведенных на изолированных препара-
тах миометрии при беременности и после родов, введение в
раствор прогестерона в концентрации 10 мкг/мл уменьшало коли-
чество разрядов потенциалов действия и блокировало их про-
ведение, нарушая сокращения (Kuriyama, 1961 а, в; Kuriyama,
Csapo, 1961).

У кастрированных крыс, матка которых обычно неактивна,
инъекции эстрадиола вызывали спонтанные разряды потенциа-
лов действия и мышечные сокращения. Инъекции же прогесте-
рона приводили к появлению нерегулярных потенциалов дей-
ствия и снижению порогов электрической стимуляции матки
(Marshall, 1959).

Несмотря на противоречивые данные о влиянии прогестерона
на сократительную деятельность матки в эксперименте, теория
прогестеронового блока получила признание среди клиницистов.
Многие ингибиторные явления сократительной активности матки
в различных стадиях беременности объясняют теперь выделени-
ем прогестерона плацентой.

Эксперименты, проведенные *in vitro* с использованием полосок миометрия небеременных женщин, показали, что эстрадиол в концентрациях 10—15 мкг/мл уменьшает частоту спонтанных сокращений, не влияя на их амплитуду (Kumar, Wagatsuma и др., 1964). Более низкие концентрации эстрадиола — 0,2 мкг/мл и меньше — не оказывают влияния на сократимость матки. В опытах на полосках матки беременной женщины эстрадиол в концентрации 0,5 мкг/мл уменьшал частоту спонтанных сокращений и в концентрации 50 мкг/мл значительно угнетал величину мышечного напряжения (Stander, Barden, 1970).

При сопоставлении эффекта действия эстрадиола на моторику матки беременных и небеременных женщин с выраженностью действия гормона на изолированные полоски матки женщин обнаружены некоторые особенности.

В исследованиях *in vivo* обнаружено, что сократительная активность матки небеременных женщин во время второй половины менструального цикла не изменялась при внутривенном введении эстрогенов в дозах от 20 до 200 мг (Kelly, 1961). У женщин на 6—7-м месяце беременности введение 17- β -эстрадиола в дозах 100 мг/500 мл в 5% растворе декстрозы (скорость поступления гормона — около 400 мкг/мин) увеличивало активность матки, что проявлялось подъемом тонуса и ростом амплитуды сокращений (Pinto и др., 1964).

Приведенные данные позволяют полагать, что в последние сроки беременности эстрогены оказывают на гладкомышечные клетки миометрия человека «окситоциновый» эффект. По-видимому, они влияют не только на функциональную деятельность клеток миометрия, ультраклеточную структуру, биохимические свойства сократительных белков, но и на физиологические показатели возбудимых мембран.

Как мы уже указывали, применение эстрогенов у кастрированных крыс вызывает не только увеличение концентрации актомиозина, но и рост АТФ-азной активности (Csapo, 1950). Необходимо отметить, что увеличение сократительной активности матки во время родовой деятельности связано также с повышением содержания актомиозина (Naeslund и др., 1950). Гипертрофия и гиперплазия матки, наблюдаемые во время беременности, в значительной степени зависят от действия эстрогенов. Возможно, что пластические процессы миометрия определяются наличием специфических ферментов, катализируемых эстрогенами и приводящих к увеличению скорости белкового синтеза.

Csapo (1961b) провел эксперименты на полосках миометрия человека и отметил, что под действием окситоцина более длительное время сокращаются полоски матки, обработанные эстро-

генами. Полоски миометрия, обработанные прогестероном, сокращаются значительно меньше. Тормозящее влияние прогестерона на спонтанную активность полосок матки беременных и небеременных женщин обнаружили Goodno, Barnes, Kumar (1962). В экспериментах *in vitro* они установили, что сократительная активность существенно изменяется в зависимости от концентрации прогестерона.

Прогестерон в большей мере тормозит спонтанные сокращения, чем сокращения, вызванные действием окситоцина. Для торможения сокращений, вызванных окситоцином, требуется более длительное воздействие либо большая концентрация прогестерона. Под влиянием прогестерона чувствительность к окситоцину уменьшается. Прогестерон в концентрациях 50 мкг/100 мл, т. е. примерно в такой же концентрации, какая определяется в венозной крови, оттекающей от матки человека (в пределах 30—60 мкг/100 мл), эффективно уменьшает спонтанную активность матки. Эти данные не совпадают с результатами исследований *in vivo*, проведенными этими же авторами.

При введении прогестерона в дозе 700—1000 мкг (внутривенно при непрерывной перфузии) беременным женщинам с начавшимися ранними спонтанными или вызванными окситоцином родами в 5 из 10 случаев выявлено умеренное торможение сокращений матки.

У женщин в последние сроки беременности внутримышечное введение больших доз прогестерона (400 мг ежедневно в течение 4 дней) значительно уменьшало спонтанные сокращения и сокращения, вызванные окситоцином. (Caldeyro-Barsia, Poseiro, 1960). Внутривенное однократное введение 100 мг прогестерона не оказывало существенного влияния на сократительную реакцию, обусловленную применением окситоцина. Отсутствие выраженного тормозящего влияния могло быть следствием недостаточного количества введенного гормона.

Возможно, что в условиях целостного организма, когда прогестерон вводится в растворенном состоянии, действие растворителя (спирта) мешает созданию адекватных концентраций прогестерона. Так, применение синтетического препарата прогестерона (17- α -гидрооксипрогестерон) в дозах 100—300 мг внутривенно значительно уменьшало спонтанные сокращения матки в конце беременности, эффект сохранялся через сутки после введения препарата (Wood, Elstein, Pinkerton, 1963). Инъекции этого препарата внутрь амниона или в толщу миометрия также подавляли сократительную активность матки (Hedricks и др., 1961; Bengtsson, 1962; Wood, Elstein, Bengtsson, Pinkerton, 1963).

Приведенные данные позволяют утверждать, что прогестерон оказывает тормозящее влияние на сократительную деятельность матки и способствует поддержанию беременности. По-видимому, для гладкомышечных клеток матки человека основой тормозящего влияния прогестерона является повышение уровня МП (гиперполяризация клеточной мембраны), т. е. такой же механизм, как и в клетках миометрия экспериментальных животных. Так, в гладкомышечных клетках матки человека *in vitro* прогестерон (10—30 мкг/мл) оказывал гиперполяризующий эффект на клеточную мембрану (Kumar, Vagatsuma, Sullivan, Barnes, 1964). В эксперименте при изучении ионного состава миометрия, обработанного прогестероном, выявлено уменьшение выхода ионов K^+ из внутриклеточных отсеков (Kumar, 1967). Это может свидетельствовать о повышении уровня поляризации клеточной мембраны. Возможно, прогестерон воздействует не только на мембранные механизмы клеток миометрия, но и на внутриклеточные контрактильные системы. В полосках матки человека во время вызванного прогестероном торможения спонтанной сократительной деятельности не выявлено увеличения или уменьшения содержания этих веществ, но АТФ-азная активность миометрия была снижена (Kumar, Barnes, 1963). Результаты исследования влияния прогестерона на ферментативные свойства миометрия показали, что под действием этого гормона уменьшается в основном АТФ-азная активность актомиозина (Kumar, Adams, Barnes, 1965).

Известно, что процесс электромеханического сопряжения в гладкомышечных клетках осуществляется ионами Ca^{2+} . При образовании потенциала действия они либо высвобождаются из внутриклеточных депо, либо входят в клетку из внешней среды. Ионы Mg^{2+} , активируя АТФ-азные системы, также участвуют в возникновении сокращения (Р. С. Орлов и др., 1971). В связи с этим представляет интерес изучение влияния гормонов на миометрий в условиях, когда изменяется содержание ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} .

В опытах на матках беременных кроликов, получавших прогестерон, обнаружено, что в бескальциевом растворе полоски миометрия длительное время сохраняют способность отвечать на электрическую стимуляцию, т. е. клетки обладают электромеханической связью, устойчивой к отсутствию Ca^{2+} в среде (Csapo, 1956, 1961b; Coutinho, Csapo, 1959). Матка небеременных животных, получавших эстрогены, помещенная в бескальциевую среду, теряет сократимость значительно быстрее. Уменьшение содержания Ca^{2+} в среде вызывает в матках беременных крыс и морских свинок медленное снижение сократимости и

тонуса; при помещении матки в среду с нормальным содержанием Ca^{2+} исходный тонус и сократимость медленно восстанавливаются (Kuriyama, 1964в; Schoefield, 1963). В ближайшие сроки после родов клетки миометрия на изменение концентрации Ca^{2+} реагируют по-иному. Уменьшение содержания Ca^{2+} приводит к более быстрому снижению тонуса и сократимости миометрия и соответственно к более быстрому восстановлению этих показателей в нормальной ионной среде. Эти данные позволили предположить, что после родов в гладкомышечных клетках матки степень связывания ионов Ca^{2+} ниже, чем при беременности, и большее количество ионов Ca^{2+} находится в лабильной фракции (Coutinho, Csapo, 1959; Kuriyama, 1964в).

В бескальциевой среде МП клеток матки кроликов, получавших эстрогены, падает до низкого уровня. В матке кроликов, которым вводили прогестерон, бескальциевый раствор вызывает незначительное преходящее уменьшение МП. Избыток ионов Ca^{2+} в среде повышает уровень МП (гиперполяризация), увеличивает амплитуду потенциала действия и скорость нарастания фазы деполяризации. Подобные изменения наблюдаются при беременности. Следовательно, можно предполагать, что ионы Ca^{2+} играют ведущую роль в механизме действия эстрогенов и прогестерона на гладкомышечные клетки матки.

Об участии ионов Mg^{2+} в действии гормонов на гладкомышечные клетки свидетельствуют следующие данные. Csapo, Cooper (1952) установили, что с повышением частоты стимуляции амплитуда сокращений матки увеличивается у кроликов, которым предварительно вводили эстрогены (феномен положительной сократительной лестницы), и уменьшается у кроликов, получавших прогестерон (феномен отрицательной сократительной лестницы). Уменьшение амплитуды сокращений при повышении частоты стимуляции было обнаружено и при исследовании миометрия крыс, которым вводили прогестерон (Schofield, 1954, 1961). Однако феномен отрицательной сократительной лестницы наблюдается и в матке крыс, получавших эстрогены, если в окружающем ее растворе увеличено содержание ионов Mg^{2+} (до 5,9 моль и более), и не возникает в ответ на ритмическую стимуляцию, если из среды удалены ионы Mg^{2+} (Abe, 1970). Следовательно, возможно, что замещение ионов Ca^{2+} в мембране ионами Mg^{2+} лежит в основе перехода от положительной сократительной лестницы к отрицательной.

Столь выраженное действие ионов Mg^{2+} на сократительную активность клеток миометрия, по-видимому, реализуется не за счет изменения электрических свойств мембраны. Так, согласно данным Marshall (1965), ионы Mg^{2+} не оказывают влияния на

электрические показатели клеток миометрия крысы в конце беременности. Увеличение концентрации ионов Mg^{2+} в растворе до 10 моль существенно не изменяло величину МП и потенциалов действия.

В безмагниевоом растворе электрические и механические показатели миометрия не отличались от таковых в обычной ионной среде.

Действие окситоцина. В экспериментах *in vitro* и *in situ* установлено, что окситоцин усиливает электрическую и механическую активность матки. В зависимости от гормонального фона, определяемого сроком беременности или степенью искусственного насыщения овариальными гормонами, ионного состава и спонтанной активности выраженность действия окситоцина может изменяться.

Мы (Р. С. Орлов и др., 1971) провели исследования на полосках миометрия кастрированных крыс и отметили, что окситоцин в концентрации 5 мМЕ/мл вызывал сокращение их. На полоски миометрия кастрированных крыс, обладающие спонтанной активностью (ее вызывали введением эстрогенов), он также оказывал выраженное стимулирующее действие. После введения крысам прогестерона чувствительность к экзогенному окситоцину снижалась. Полоски миометрия этих животных развивали при добавлении окситоцина меньшее напряжение, чем полоски матки кастрированных крыс.

У кроликов во время первой половины беременности чувствительность миометрия к действию окситоцина низкая, в конце беременности (30 и 31-й день беременности) — повышенная. Чувствительность миометрия матки к этому гормону также неодинакова в различные сроки беременности. На 13—15-й день беременности окситоцин в дозе 5 мкМЕ/мл не оказывал влияния на миометрий, а в дозе 50 мкМЕ/мл вызывал сократительный эффект матки. Максимальная чувствительность матки к окситоцину отмечается во время родов либо тотчас после них (Kuriyama, 1961a).

Активирующий сокращения матки эффект окситоцина, вероятно, реализуется через возбудимую клеточную мембрану. Jung (1957) исследовал матки животных после родов и матки животных, обработанные эстрогенами, и отметил, что если МП выше 50 мВ, окситоцин вызывает деполяризацию мембраны и разряд потенциалов действия. При МП ниже 20 мВ этот гормон неэффективен. Как показали наши исследования, при полной деполяризации полосок миометрия кастрированных крыс и крыс, получавших эстрогены или прогестерон, окситоцин в концентрации 5 мМЕ/мл не вызывает сокращения (Р. С. Орлов и др., 1971).

Следовательно, окситоцин восстанавливает МП до нормальной величины независимо от предшествующего уровня деполяризации (за исключением полной деполяризации), он деполяризует мембрану при высоком исходном потенциале покоя и реполяризует при низком. При полной деполяризации окситоцин не эффективен. Он увеличивает частоту и количество потенциалов действия в разряде, одновременно снижая их амплитуду и скорость деполяризации (Marshall, 1964).

Растворы с повышенной концентрацией окситоцина оказывают на холоски матки крыс такое же действие, как и гиперкалиевая среда. При малых концентрациях окситоцина возрастают частота и амплитуда спонтанных сокращений полосок матки крыс, получавших эстрогены. Концентрации окситоцина больше 5 мМЕ/мл повышают тонус матки и вызывают тоническое сокращение. Это состояние напоминает калиевую контрактуру, поддерживаемую длительной деполяризацией (Jung, 1965). В условиях *in vitro* окситоцин стимулирует спонтанные сокращения матки небеременной крысы (Kumar, 1967).

Действие окситоцина на СЭА гладкомышечных клеток матки особенно выражено в случаях, когда МП близок к уровню критической деполяризации, т. е. к пороговой величине, при которой возникают разряды распространяющихся потенциалов действия (Marshall, 1964). Увеличение концентрации ионов Na^+ в среде в 1,25 раза по сравнению с нормой приводит к возрастанию эффекта окситоцина. Стимулирующее влияние окситоцина на клетки миометрия беременной крысы сохранялось при уменьшении экстраклеточного содержания Na^+ до 10% нормы, дальнейшее снижение концентрации ионов Na^+ уменьшало эффект окситоцина.

Сопоставляя данные о характере влияния окситоцина на фоне гипер- и гипонатриевой среды, можно установить связь между уровнем МП и степенью выраженности действия окситоцина. Умеренное повышение концентрации ионов Na^+ в среде деполяризует клеточные мембраны, усиливает эффект окситоцина, уменьшение — гиперполяризует мембраны клеток и повышает порог действия окситоцина.

Влияние окситоцина на гладкомышечные клетки миометрия изменялось в зависимости от содержания в среде ионов Ca^{2+} . При пониженном внеклеточном содержании Ca^{2+} отмечались деполяризация мембраны и уменьшение эффекта окситоцина (Berger, Marshall, 1961; Marshall, Scapo, 1961). В бескальциевом растворе окситоцин не оказывал действия на миометрий крысы, извлеченный в последние сроки беременности (Marshall, 1968). При частичном восстановлении МП добавлением в бес-

кальцевый раствор ионов Ca^{2+} окситоцин реполяризует мембрану и повышает спайковую активность (Marshall, 1964). При повышенной концентрации ионов Ca^{2+} МП увеличивается и стимуляцию матки могут вызвать только большие дозы окситоцина.

Исходя из приведенных данных, можно считать, что действие окситоцина в физиологических условиях осуществляется в основном через изменения МП. Evans, Schild (1957a) отметили, что гладкомышечные клетки матки крысы, полностью деполяризованные ионами NaCl , сокращались в ответ на окситоцин. Следовательно, окситоцин наряду с изменениями МП вызывает внутриклеточную активацию сократительных белков.

Мнения исследователей об ионной природе мембранного действия окситоцина разноречивы. Одни авторы (Marshall, 1963, 1968) считают, что он повышает пассивную проницаемость мембраны к ионам Na^+ ; другие (Као, 1967) полагают, что окситоцин, деполяризуя мембрану, увеличивает общее количество активных переносчиков Na^+ через мембрану.

Окситоцин широко используется в акушерстве для усиления сократительной деятельности матки. В связи с этим особенно важным является теоретическое обоснование механизма его действия. В настоящее время не выяснено, как локализуется его влияние на уровне клетки: возбуждает ли он сократительный аппарат только через мембрану или может, как ацетилхолин, воздействовать на внутриклеточные контрактильные структуры; каковы ионные механизмы его влияния на миомерии и др.

Для решения этих вопросов необходимо проводить исследования на объекте, который должен удовлетворять, по крайней мере, одному требованию — возможности дифференцированного изучения реакций возбудимой плазматической мембраны и контрактильного аппарата. Использовать для этой цели гладкомышечные клетки миомерии зрелых животных с эволюционно закрепленными механизмами регуляции и саморегуляции нам представлялось малоудобным. Более того, в этом случае для выявления роли клеточной мембраны требовалось бы прибегать к действию различного рода ингибиторов или же расчленять структуру клеток, что было бы неадекватно поставленным задачам. Поэтому мы воспользовались природной моделью — миомерией в различные сроки постнатального онтогенеза, исходя из того, что созревание различных клеточных систем происходит гетерохронно (Р. С. Орлов, А. Г. Васильев, 1972).

Объектом исследования служили изолированные полоски матки (размеры $0,2 \times 10$ мм) крыс, одно-, двух- и трехнедельного возраста, а также полоски матки половозрелых небеременных крыс, являющиеся контролем.

Перед началом эксперимента полоски выдерживали в растворе в течение 1 ч. Сокращения (в изометрическом режиме) регистрировали механографом 6МХ1С и записывали чернильным самописцем Е-39. Быстрое растяжение осуществляли электромагнитом, электрическую стимуляцию — ритмическими стимулами длительностью 10 мс, частотой 20 имп/с. Кальциевую проницаемость клеточных мембран блокировали, добавляя в раствор 10 ммоль хлористого марганца; ацетилхолин применяли в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/л, окситоцин — 5 мМЕ/мл. Начальная нагрузка (при исходной длине препаратов) составляла 75 мг для полоски взрослых крыс и 25 мг для крыс одно-, двух- и трехнедельного возраста. Меньшая величина нагрузки обуславливалась большей степенью удлинения полосок миометрия молодых животных.

Результаты проведенных нами исследований позволили отметить следующее. На различные раздражители — электрическую стимуляцию, быстрое растяжение, действие ацетилхолином и окситоцином — полоски миометрия незрелых крыс реагируют неодинаково. Выраженность реакции зависит от возраста.

Гладкомышечные клетки матки до двухнедельного постнатального онтогенеза на быстрое растяжение и прямую электрическую стимуляцию не отвечают, а начиная с 3-й недели (15—19-й день) постнатального онтогенеза — сокращаются. Величина сокращений у неполовозрелых животных меньше, чем у взрослых и при быстром растяжении составляет в среднем 28,5 мг (у взрослых животных — 304 ± 93 мг); при электрической стимуляции — 16 мг (у взрослых — 268 ± 132 мг). По мере развития животных амплитуда сокращений в ответ на механические и электрические стимулы постепенно увеличивается и на 20—25-й день постнатального онтогенеза составляет 75 мг. Динамика сократительной реакции на электрическую стимуляцию и растяжение свидетельствует о том, что в процессе постнатального онтогенеза формируются функциональные свойства клеточной мембраны, от которых зависит электрическая возбудимость в ответ на механический стимул.

Блокирование кальциевой проницаемости гладкомышечных клеток ионами Mn^{2+} подавляет сократительные реакции полосок миометрия зрелых животных на электрическую стимуляцию и быстрое растяжение (Р. С. Орлов, А. Г. Васильев, 1972). Сопоставляя эти данные с приведенными выше, можно сделать заключение об общем мембранном механизме возбуждения гладкомышечных клеток миометрия электрическими и механическими стимулами. Быстрое растяжение вызывает деполяризацию мембраны, разряд потенциалов действия и лишь затем сокращение клеток миометрия.

Ацетилхолин вызывал сокращение полосок миометрия, начиная с конца 1-й недели постнатального онтогенеза: на 7—11-й день величина сокращений равнялась в среднем 15,5 мг, на

12—13-й день — 81,8 мг, на 15—19-й день — 108 мг, на 20—22-й день — 257 мг. Таким образом, сокращение миомерия в ответ на действие ацетилхолина возникало значительно раньше, чем на электрическую стимуляцию и быстрое растяжение.

Наиболее поздно в постнатальном онтогенезе возникают сокращения в ответ на действие окситоцина в большинстве экспериментов — в конце 3-й недели. До этого срока окситоцин либо не оказывал никакого эффекта, либо вызывал снижение тонуса и расслабление полосок миомерия.

Следовательно, действие окситоцина проявляется лишь после формирования основных свойств возбудимой мембраны. После того, как чувствительность клеток миомерия к окситоцину формируется, сократительная реакция возрастает очень быстро и носит как бы взрывной характер. С момента появления сократительной реакции амплитуда сокращений, вызванных окситоцином, значительно больше, чем сокращений в ответ на электрическое раздражение и механическую стимуляцию.

Возникновение сократительных реакций на ацетилхолин до формирования электрогенных и механорецептивных свойств мембраны клеток миомерия позволяет предположить, что с помощью этого медиатора, очевидно, можно активировать и непосредственно внутриклеточные сократительные механизмы. Чтобы проверить это предположение, мы исследовали полоски миомерия зрелых крыс, у которых мембранную проницаемость гладкомышечных клеток для ионов Ca^{2+} блокировали хлористым марганцем. В нормальной ионной среде ацетилхолин вызывал интенсивные сокращения (типичную ацетилхолиновую контрактуру) со средней амплитудой 393 ± 91 мг. При введении ионов Mn^{2+} в раствор спонтанная сократительная активность полоски подавлялась, реакция на действие ацетилхолина уменьшалась. Величина сокращений была меньше, чем в обычной среде, и составляла 184 ± 100 мг. В этих случаях сокращения имели вид контрактуры, на фоне которой отсутствовала спонтанная сократительная активность. Полученные результаты, а также данные (Evans, Schild, 1957) о том, что ацетилхолин и окситоцин вызывают сокращения деполяризованной гладкой мускулатуры матки, подтверждают наше предположение. В опытах с блокированием кальциевой проницаемости ионами Mn^{2+} мы также обнаружили, что на фоне действия ионов Mn^{2+} ацетилхолин вызывает сокращения. Иной характер носили изменения реакций клеток миомерия на воздействия окситоцином на фоне блокированной кальциевой проницаемости. Через 6—10 мин после добавления ионов Mn^{2+} в раствор амплитуда сокращений, вызванных действием окситоцина, уменьшалась в несколько раз

и постепенно сократительные реакции исчезали. При отмывании препарата обычным раствором Кребса восстанавливались исходные величины сокращений.

Итак, результаты наших экспериментов свидетельствуют о первичном эффекте окситоцина на МП. Как же с этих позиций объяснить данные Evans, Schild (1957) о сохранении активирующего влияния окситоцина на деполяризованный миоэлектрический потенциал? Результаты опытов Evans, Schild были проверены в исследованиях А. Г. Васильева (1973). С помощью раствора хлористого калия он вызывал сокращение полосок матки половозрелых крыс и проверял действие на них окситоцина в дозе $5 \cdot 10^{-2}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ МЕ/мл. Эффект действия окситоцина уменьшался в зависимости от увеличения концентрации хлористого калия. На фоне полной деполяризации клеточной мембраны, создаваемой концентрацией хлористого калия 117,5 ммоль, окситоцин вызывал сокращение, величина которого могла быть расценена как недостоверная, поскольку она не превышала величины сокращения, обусловленного действием только окситоцина (без ионов K^+). Кроме того, на фоне действия высоких концентраций K^+ гладкомышечные клетки миоэлектрического потенциала тотчас после достижения пика сокращения начинают расслабляться, что свидетельствует об оттоке ионов Ca^{2+} от сократительных белков и поступлении их в мембранные или околомембранные депо. При добавлении окситоцина, возможно, происходит вторичное высвобождение ионов Ca^{2+} из мембранных или околомембранных хранилищ и сокращение усиливается. Такое объяснение механизма активации сокращений деполяризованного миоэлектрического потенциала не противоречит утверждениям о первичном влиянии окситоцина на мембрану клеток миоэлектрического потенциала.

Наша гипотеза мембранного действия окситоцина (Р. С. Орлов, А. Г. Васильев, 1972) сводится к следующему. Окситоцин взаимодействует с рецепторами возбудимой мембраны, увеличивая транспорт ионов Ca^{2+} через мембрану в клетку. Активация кальциевой проницаемости мембраны обуславливает увеличение натриевой проницаемости. Ионы Na^+ , входящие в клетку во время возбуждения, конкурируют с ионами Ca^{2+} , которые находятся внутри клетки и фиксированы на мембранных или при-мембранных структурах, и высвобождают их. Таким образом, увеличивается количество свободного Ca .

Гипотезу о мембранном действии окситоцина подтверждают данные Mignonac, Mignonac, Lenfant (1972). Эти исследователи изучали действие окситоцина на электрическую активность клеток матки беременной крысы в условиях фиксации уровня МП. Было установлено, что окситоцин увеличивал амплитуду

медленного входящего тока и не ослаблял действия выходящих токов. Ранее было обнаружено, что медленный ток в фазу деполяризации потенциала действия обусловлен главным образом ионами Ca^{2+} (Mironneau, Lenfant, 1971, 1972). Таким образом, деполяризующее действие окситоцина на гладкомышечные клетки беременной матки реализуется повышением входа ионов Ca^{2+} во время потенциала действия.

Возможно, основой мембранного механизма, контролирующего сократительный аппарат гладкомышечных клеток миометрии, является функция кальциевых каналов мембраны (кальциевая проницаемость), при активации которых увеличивается вход в клетку ионов Ca^{2+} из окружающей среды. Действительно, блокирование функции кальциевых каналов мембраны ионами Mn^{2+} нарушает как электрическую возбудимость, так и ответ на быстрое растяжение.

В гладкомышечных клетках матки внутриклеточная мембранная система, обеспечивающая накопление, связывание и освобождение ионов Ca^{2+} , развита слабо (Gansler, 1967). Кроме того, в них отсутствует специализированная внутриклеточная система проведения возбуждения от поверхностной мембраны к сократительным белкам. Можно предполагать, что плазматическая мембрана гладкомышечных клеток матки обеспечивает не только образование электрического потенциала, но и функцию саркоплазматического ретикулула. Это подтверждается данными о том, что у внутренней поверхности гладкомышечных клеток имеются трехслойные мембранные пузырьки, где может накапливаться Ca^{2+} и другие ионы (Gabella, 1971). Вероятно, емкость этих примембранных компартментов для накопления и хранения Ca^{2+} невелика и для нормальной активации сократительного механизма требуется поступление Ca^{2+} из экстраклеточной среды.

При изучении действия окситоцина на сократительную деятельность человека отмечено следующее. Полоски миометрии небеременных женщин либо очень слабо отзываются на окситоцин, либо совсем не реагируют на него; в некоторых случаях имеющаяся спонтанная активность подавляется окситоцином (Kumar, Goodno, Barnes, 1962; Fuchs, Fuchs, 1963; McGaughey и др., 1964). Вариабельность влияний окситоцина на изолированные гладкомышечные клетки матки небеременных женщин зависит от многих факторов: техники регистрации сокращений (изотоническое или изометрическое), фазы менструального цикла, состава раствора (Рингера, Тироде, Кребса, Локка), неспецифической чувствительности к окситоцину. Например, имеются сообщения о том, что окситоцин снижает изотонические сокра-

щения матки в растворе Локка (McGaughey и др., 1964) и усиливает изометрические спонтанные сокращения матки в растворе Кребса (Fuchs, Fuchs, 1963).

Изменения возбудимости и межклеточного проведения в период развития менструального цикла были отмечены в следующих наблюдениях. Регистрация внутриматочного давления в различных точках матки небеременных женщин показала, что в пролиферативную фазу наблюдались только локальные сокращения. По мере развития менструального цикла волны сокращения распространялись на большие расстояния, причем направление движения постоянно изменялось. Редко регистрировались синхронные сокращения (Martinez-Gaudio, Voshida, Bengtsson, 1973). Неспецифической чувствительностью к действию окситоцина обладали и другие гладкомышечные клетки. Это проявлялось в торможении или отсутствии какого-либо эффекта. Так, под влиянием окситоцина в клетках миокарда лягушки уменьшались амплитуда потенциала действия, величины МП и время фазы реполяризации, отмечался отрицательный хронотропный эффект (Redmann, Kalkoff, 1966). Окситоцин вызывал торможение моторики тонкого кишечника. В клетках толстого кишечника морской свинки он уменьшал возбудимость, подавлял спонтанные потенциалы действия, гиперполяризовал мембрану (Ohashi и др., 1967). В то же время окситоцин не оказывал влияния на спонтанные сокращения семенных пузырьков (Sjöstrand, Swedin, 1970). В настоящее время не установлено, чем обусловлены неодинаковые реакции на окситоцин гладкой мускулатуры различных органов: свойствами возбудимых мембран (наличием специфических рецепторов, неодинаковой проницаемости и т. д.) или особенностями молекулярной структуры сократительных белков.

Опыты, проведенные на глицериновой модели скелетной мышцы кролика, показали, что окситоцин потенцировал сокращения модели, вызываемые добавлением АТФ (Kumar, Wagatsuma, Barnes, 1965a). В обычных условиях окситоцин не вызывал сокращений скелетной мышцы.

Так же, как и у экспериментальных животных, чувствительность матки человека к окситоцину в процессе развития беременности возрастает. Это проявляется в опытах на изолированных препаратах и в клинко-физиологических наблюдениях. Так, на 12-й неделе беременности введение очень малых количеств окситоцина (16 мМЕ/мин) вызывает увеличение сократительной деятельности матки. (Caldeiro-Barsia, Sika-Blanko, 1962). Более высокие дозы окситоцина (100—1000 мМЕ/мин) используют для усиления сократительной деятельности матки в родах.

(Л. С. Персанинов, 1971; Reynolds, 1949; Kumar, Russel, 1961; Burnhill, Gaines, Guttmacher, 1962).

В течение последних 8 недель беременности матка женщин реагирует на физиологические дозы окситоцина (от 1 до 8 мМЕ/мин). Сократительная деятельность (амплитуда, временные интервалы, продолжительность сокращений), вызываемая окситоцином, не отличается от спонтанных родовых сокращений.

Необходимо отметить, что сенсibilизация матки человека в ходе беременности к окситоцину высоко специфична. Специфичность возрастает по мере увеличения сроков беременности. В качестве примера можно привести реакцию матки человека на окситоцин и вазопрессин. В первом триместре реакция на оба гормона примерно одинакова; во втором триместре окситоцин в 3—4 раза, а в третьем триместре в 30 раз эффективнее, чем вазопрессин (Caldeiro-Barsia, Sika-Blanco, 1962; Embrey, 1962). Аналогичные данные были получены и другими авторами (Theobald, Robards, Suter, 1969).

Результаты многочисленных экспериментальных исследований позволяют полагать, что окситоцин действует в основном на клеточную мембрану. В частности, об этом свидетельствует выявление в мембране гладкомышечных клеток матки общих каналов для движения ионов Ca^{2+} и Na^{+} (Anderson, 1969), а также то, что действие окситоцина на сократительную активность матки проявляется лишь после формирования мембранного комплекса (Р. С. Орлов, А. Г. Васильев, 1972а, б, 1973). По-видимому, действие окситоцина на МП не является специально деполяризующим или реполяризующим, а может модулироваться в зависимости от ионного состава среды, предшествующей гормональной обработки и исходного уровня МП. Специфичность действия окситоцина особенно выражена в период развития беременности. Вероятно, это обусловлено активацией окситоциновых рецепторов мембраны гладкомышечных клеток комплексом нейро-гормональных, физико-химических и гистомеханических факторов.

Важнейшим звеном в цепи взаимодействий окситоцина с окситоциновыми рецепторами мембраны являются экстраклеточные и депонированные мембраной ионы Ca^{2+} . Это подтверждается тем, что в бескальциевой среде, при блокаде кальциевой проницаемости ионами Mn^{2+} эффект окситоцина полностью блокируется (Р. С. Орлов, А. Г. Васильев, 1972а, б, 1973; Marshall, 1962; Kumar, Zourlas, Barnes, 1963).

Гипотетически цепь взаимосвязанных реакций, приводящих к сенсibilизации миометрия к окситоцину в ходе беременности, может быть представлена следующим образом. Под влиянием

эстрогенов и прогестерона постепенно повышается уровень МП. Это связано с возрастанием содержания ионов Ca^{2+} в мембране и примембранных клеточных депо за счет увеличения сорбционной емкости мембраны. Оба этих фактора (высокий МП и адсорбция ионов Ca^{2+}) снижают неспецифическую и специфическую, по отношению к окситоцину, возбудимость мембраны.

По мере развития беременности ряд факторов (растяжение миометрия растущим плодом, гуморальные влияния — накопление ацетилхолина, серотонина и др.) уменьшает сорбционную способность клеточной мембраны связывать ионы Ca^{2+} или, что более вероятно, делают более лабильными их связи с хеморецепторами (в том числе и окситоциновыми) мембраны гладкомышечных клеток матки. В конце беременности фактор растяжения клеток матки способствует понижению МП и увеличивает образование простагландинов (Kloek, Iung, 1973). Выявлено также, что введение простагландина F_2 в небольших дозах (0,25 мкг/мин) повышает чувствительность миометрия небеременных женщин к механическим стимулам (Favier, Rietveld, 1973). Простагландин F_2 блокирует эффект прогестерона, что приводит к еще большему снижению МП и дальнейшей активации окситоциновых рецепторов клеточной мембраны (Higashi, Kato, 1973).

Таким образом, механизм действия эстрогенов и прогестерона на гладкомышечные клетки матки электрофизиологически реализуется в повышении МП. Гиперполяризация мембраны приводит к снижению возбудимости, укорочению общего времени потенциала действия, увеличению амплитуды отдельных потенциалов. Эстрогены и в особенности прогестерон увеличивают сорбционную емкость мембраны к ионам Ca^{2+} . Возможно, что этот процесс играет важную роль в осуществлении гормонами контроля над внутриклеточным содержанием свободного Ca , уровень которого определяет сократительную активность клетки.

Первичное действие окситоцина оказывает на клеточную мембрану. Эффект окситоцина на электрическую активность клетки зависит от исходного уровня МП, определяемого ионным составом и предшествующим гормональным фоном. Клеточную мембрану, деполяризованную ниже порогового уровня возбуждения, окситоцин реполяризует, а клеточную мембрану, находящуюся на уровне порогового возбуждения, — деполяризует. В электрофизиологических терминах влияние окситоцина может быть определено как регулирующее уровень МП.

Взаимодействуя с рецепторами возбудимой мембраны, окситоцин уменьшает степень связывания ионов Ca^{2+} мембраной, увеличивает ее проницаемость для транспорта Ca^{2+} и Na^+ из

внеклеточной среды. Следовательно, мембранный механизм действия окситоцина связан с активацией ионных систем электро-механического сопряжения.

Саморегулирующий механорецепторный механизм

Электрофизиологические и сократительные свойства клеток миометрия характеризуются тем, что возбудимая клеточная мембрана является точкой приложения действия разнообразных факторов: половых гормонов, медиаторов, ионов. Возможно, что и такой фактор, как механическое растяжение, осуществляет влияние через общий мембранный механизм.

Влиянию растяжения на свойства гладкомышечных клеток миометрия до последнего времени уделяется очень мало внимания. Между тем этот вопрос является чрезвычайно важным. В процессе беременности миометрий подвергается градуально возрастающему растяжению, которое, несомненно, изменяет его функциональное состояние и влияет на сократительные свойства.

Bülbring (1955) обнаружила зависимость между степенью растяжения клеток, величиной МП, частотой потенциалов действия и напряжением мышцы кишки. Было высказано предположение, что гладкомышечные клетки обладают как эффекторными (сократительными) свойствами, так и свойствами рецепторов растяжения. Быстрое растяжение полосок гладких мышц ряда внутренних органов вызывает быстрое сокращение, сопровождающееся деполяризацией мембраны и генерацией потенциалов действия (Burnstock, Prosser, 1960). Медленное растяжение также вызывает стойкую градуально нарастающую деполяризацию. Растяжение препаратов *m. retractor penis*, не обладающих спонтанной активностью, вызывает падение МП, возникновение потенциалов действия и сокращение мышцы. Растяжение мышцы в период спонтанной электрической и механической активности, наоборот, уменьшает частоту спонтанных потенциалов действия и гиперполяризует клеточную мембрану (Р. С. Орлов, 1964, 1967). Растяжение сосудистой гладкой мышцы вызывает сначала деполяризацию, а затем гиперполяризацию клеточной мембраны (Р. С. Орлов, 1967).

Mosler (1968) изучал роль растяжения в сократительной деятельности матки человека. При введении жидкости в полость экстирпированной матки он наблюдал появление потенциалов действия или их учащение. Автор предполагает, что в конце беременности, когда растяжение достигает определенной величины, в отдельных участках матки могут возникать локальные потенциалы действия.

Влияние быстрого растяжения на миоэлектрический потенциал исследовал Kuriyama (1961a, 1961b). Полоски матки крыс или мышей после родов фиксировались последовательно на 50, 75, 100, 125 и 150% длины *in situ* (т. е. длины, равной размеру матки). В полосках длиной 50% потенциалы действия возникали редко, по мере растяжения мембрана деполяризовалась, разряды потенциалов действия учащались. В полосках длиной 150% клетки были значительно деполяризованы, разряды спайков в отдельных клетках не синхронизованы. Дальнейшее растяжение еще больше деполяризовало мембрану и блокировало генерацию спайков. Регистрировались только abortивные пики. Быстрое растяжение полосок матки крысы вызывало разряд потенциалов действия и последующее сокращение (Као, 1967).

Laudanski, Kostrzewska (1973) исследовали влияние местного и общего растяжения на биоэлектрическую и сократительную активность матки крысы. Быстрое растяжение (его создавали электродом давления) вызывало появление потенциалов действия. Электрическая активность клеток в 70% сопровождалась местным сокращением, которое в 40% распространялось на близлежащие клетки. При растяжении всей мышцы увеличивалась способность к распространению активности. На основании проведенных исследований авторы пришли к выводу, что как общее, так и местное растяжение мышц вызывает деполяризацию клеточной мембраны.

Приведенные данные показывают, что и медленное и быстрое растяжение оказывает влияние на электрическую и механическую активность клеток миоэлектрической.

Мы изучали, какое влияние оказывает растяжение при различном гормональном насыщении на МП клеток разных отделов матки и сократительные реакции полосок матки, вызванные действием ацетилхолина, норадреналина и окситоцина.

Исследования проводили на кастрированных белых крысах, которые были распределены на три группы. Животным 1-й группы половые гормоны не вводили, 2-й — инъектировали эстрадиол в течение 5 дней подкожно, 3-й — прогестерон в течение 5 дней подкожно. Через 24—48 ч после последней инъекции гормонов крыс брали в опыт. Из рогов матки вырезали тонкие полоски шейки (нижний отдел) и тела (верхний отдел) длиной 15 мм и шириной 1 мм. Полоски выдерживали в ванночке в растворе Кребса и с помощью специального устройства вытягивали от 100% длины *in situ* до 110, 125 и 150%.

Электрическую активность (МП) регистрировали по методу сахарозного мостика (Stämpfli, 1954).

Была выявлена отчетливая зависимость величины МП от степени исходного растяжения при всех гормональных состояниях (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

*Наменения МП в зависимости от степени растяжения
и гормонального насыщения, мВ*

Степень растяже- ния, %	Шейка матки			Тело матки		
	кастра- ция	кастра- ция и эс- традиол	кастра- ция и про- гестерон	кастра- ция	кастра- ция и эс- традиол	кастра- ция и про- гестерон
100	39±1,5	44±1	54±1,2	40±1,1	50±0,9	59±1
110	33±1,4	37±1	40±1	36±1,7	41±1,2	40±1
125	32±1,4	40±0,9	47±1	34±2,2	41±1,2	47±1
150	29±1,2	34±0,8	34±0,8	31±2	34±1	42±1

Как видно из табл. 2, растяжение вызывает снижение МП клеток тела матки больше, чем клеток шейки при всех гормональных состояниях и степенях растяжения. Уровень гормонального насыщения не изменяет характер действия растяжения, но определяет степень деполяризации клеток, при введении гормонов она уменьшается.

По-видимому, различиями в степени деполяризации клеток под влиянием растяжения можно объяснить действие прогестерона на матку.

Возбудимость миометрия зависит от скорости достижения уровня критической деполяризации и генерации потенциалов действия в отдельных клетках, т. е. от времени преодоления зоны критической деполяризации, разницы между величиной МП и уровнем критической деполяризации. Для клеток миометрия крыс и кроликов уровень критической деполяризации составляет 35 мВ (Jung, 1965). Это совпадает с данными наших исследований — 34—35 мВ.

У кастрированных животных зона критической деполяризации очень узкая и даже легкое растяжение вызывает падение МП многих клеток ниже уровня критической деполяризации, а это ведет к уменьшению возбудимости миометрия и сократимости матки. Дальнейшее растяжение блокирует проведение возбуждения по матке и развитие полноценных сокращений. При введении эстрогенов величина МП клеток увеличивается, а возбудимость матки все же повышается. Очевидно, это связано с достижением оптимальной зоны критической деполяризации при величине МП 40 мВ. Растяжение полосок до 150% длины приводит к деполяризации клеток, уменьшению зоны критической деполяризации и возбудимости. Однако возбуждение, проведение и сократимость в матке полностью блокируются лишь при падении МП ниже уровня критической деполяризации (34—

35 мВ). Исходя из этого, прогестерон, сохраняя высокий МП даже при перерастяжении, поддерживает возбудимость и сократимость тела матки, которые необходимы для осуществления нормального родового акта.

Результаты наших опытов показывают, что различие величин МП клеток шейки и тела матки статистически недостоверно у кастрированных крыс, не получавших гормонов, и статистически значимо у кастрированных животных, которым вводили эстрадиол и прогестерон. После введения эстрадиола различия в поляризации клеток этих двух отделов отмечались при нерастянутом и слегка растянутом состоянии миометрия, сильное растяжение резко снижало МП и нивелировало их. Эти данные можно объяснить тем, что деполяризация до 34 мВ резко снижает возбудимость клеток матки, т. е. почти полностью выключает регулирующее влияние мембраны на сокращение матки. Очевидно, под влиянием половых гормонов в середине беременности перерастяжение матки отсутствует и соответственно мембранный механизм способен контролировать возбудимость и сократимость клеток миометрия.

К моменту родов уровень концентрации прогестерона и растяжение матки у крыс максимальны. Как показали наши эксперименты, в условиях насыщения организма прогестероном препараты тела матки сохраняют высокий МП (42 мВ) и высокую возбудимость даже при перерастяжении полосок миометрия. В этих условиях возможно развитие сокращения и осуществление нормальных родов. По-видимому, расхождением в величинах МП клеток шейки и тела матки можно объяснить различное поведение этих отделов в родах. Исходя из полученных нами данных, можно предположить, что растяжение, деполяризуя мембрану, уменьшает прогестероновый блок. Смещение МП клеток шейки матки до уровня критической деполяризации (34—35 мВ) при большом растяжении (до 150%) резко снижает их возбудимость и способность к активному сокращению. Клетки дна матки деполяризуются под влиянием сильного растяжения значительно меньше и сохраняют способность к активному сокращению и изгнанию плода. Вероятно, в механизме регуляции родовой деятельности, координации функций разных отделов матки важную роль играет клеточный мембранный механизм.

Влияние растяжения на спонтанную активность клеток миометрия и стимулирующую способность ацетилхолина при разном гормональном насыщении мы изучали с помощью следующих экспериментов. Полоски миометрия фиксировали в изометрическом режиме с помощью жесткой стальной пружины.

Таблица 4

Величина изометрического напряжения, вызванного
действием норадреналина

Степень растяжения, %	Шейка матки		Тело матки	
	сокращение	расслабление	сокращение	расслабление
<i>Насыщение эстрадиолом</i>				
100	140 ± 15	0	100 ± 14	15 ± 1,5
110	180 ± 15	20 ± 2	150 ± 15	30 ± 6
120	200 ± 15	50 ± 4	180 ± 20	50 ± 6
150	80 ± 9	80 ± 7	70 ± 8	80 ± 4
<i>Насыщение прогестероном</i>				
100	300 ± 33	30 ± 3	120 ± 12	20 ± 2
110	320 ± 33	40 ± 2	130 ± 12	30 ± 2
120	250 ± 24	70 ± 6	100 ± 10	60 ± 6
150	110 ± 12	80 ± 6	50 ± 4	80 ± 6

Окситоцин в концентрации 5 мМЕ/мл действовал на полоски шейки матки кастрированных крыс значительно сильнее, чем ацетилхолин. Величина изометрического сокращения полоски длиной 100% составляла 440 ± 25 мг, а полоски длиной 110%, помещенной в раствор с окситоцином, — 480 ± 32 мг. Дальнейшее растяжение уменьшало амплитуду спонтанных и вызванных сокращений, а перерастяжение (150%) полностью тормозило спонтанные сокращения и резко снижало сократительные реакции полосок матки на окситоцин. Наиболее выраженное стимулирующее действие оказывал окситоцин на спонтанно активные полоски матки. Спонтанно неактивные полоски обладали значительно меньшей чувствительностью к окситоцину. При растяжении полосок матки до 110% длины стимулирующее действие окситоцина повышалось, увеличивалась амплитуда вызванного изометрического сокращения. При дальнейшем растяжении до 125 и 150% уменьшалась величина изометрического сокращения в полосках кастрированных крыс, не получавших гормоны, и тех, которым вводили прогестерон. На полоски матки животных, которым вводили эстрадиол, максимальный стимулирующий эффект окситоцин оказывал при растяжении до 125% длины. При меньшем и большем растяжении полосок эффект снижался.

Таким образом, данные литературы и наших исследований показывают, что растяжение полосок *taenia coli*, *m. retractor penis* сосудов и матки приводит к деполяризации клеток глад-

кой мускулатуры, возникновению потенциалов действия и сокращению.

С целью выяснения механизма действия растяжения была проведена серия экспериментов на деполяризованном миометрии. Полоски шейки и тела матки крыс помещали в раствор Кребса, в котором часть хлористого натрия была замещена эквивалентным количеством (108 ммоль) сульфата калия. Это деполяризовало мембрану клеток миометрии. Затем в рабочую камеру добавляли поочередно ацетилхолин, норадреналин и окситоцин в обычных концентрациях.

Ацетилхолин и окситоцин не вызывали сокращения полосок кастрированных животных, которые не получали половых гормонов, а норадреналин вызывал расслабление их при всех степенях растяжения. После насыщения организма эстрогенами окситоцин и норадреналин не способны были вызвать сокращение полосок матки, а ацетилхолин незначительно повышал изометрическое напряжение. Величина вызванного ацетилхолином сокращения мало зависела от степени растяжения и во всех случаях не превышала 70 мг. Результаты наших исследований позволяют полагать, что действие растяжения связано с изменением электрических свойств мембраны клеток. Это подтверждают данные измерения МП гладкомышечных клеток матки и опытов с деполяризованным миометрием при различном растяжении полосок.

При величине МП клеток ниже 35 мВ стимулирующее действие окситоцина и медиаторов снижается и прекращается. В деполяризованных препаратах различие стимулирующего эффекта ацетилхолина при разных степенях растяжения статистически недостоверно.

Исходя из того, что потенциалы действия в основном создаются движением ионов Ca^{2+} , и учитывая, что деформация мембраны вызывает сдвиг МП и последующее сокращение, растяжение миометрии можно рассматривать как саморегулирующий клеточный механизм. При растяжении длина клеток изменяется, а это оказывает влияние на пассивные эластические волокна (межмембранные мостики и др.) и систему сократительных белков. Таким образом, длина гладкомышечных клеток влияет не только на уровень поляризации мембраны, но и на систему актиновых и миозиновых белковых молекул. Известно, что исходная длина клеток определяет сократимость всех видов мышц. Bendall (1969) отметил, что от исходной длины клеток зависит структура сократительных белков в глицеринэкстрагированных моделях. Несмотря на то что мембрана гладкомышечных клеток матки возбуждается растяжением возможны случаи (медленное

долго нарастающее растяжение) активации без выраженного мембранного эффекта.

Очевидно, нельзя рассматривать изменения пассивно эластических свойств вне зависимости от активированных растяжением изменений сократительного механизма. При определении вязких свойств гладкой мышцы с помощью растяжения и быстрого отпускания обнаружено, что в момент прикладывания растяжения вязкость становится меньше, чем в момент отпускания, когда развивается сокращение и сопротивление растяжению возрастает (Apter, Maroquez, 1968). Таким образом, вязкодеформирующие свойства гладкой мышцы могут изменяться в результате растяжения.

Известно, что половые гормоны влияют на исходную длину клеток миометрия. Csapo (1955) наблюдал, что длина полосок миометрия крыс после обработки эстрогенами вначале увеличивается и лишь по достижении некоторой длины они развивают медленные спонтанные сокращения, а после обработки прогестероном, наоборот, вначале становятся короче и лишь затем проявляют спонтанную сократительную активность. Это свидетельствует о том, что под действием эстрогенов возрастает растяжение, а под влиянием прогестерона — вязкость. Аналогичные данные были получены в опытах на миометрии крыс, подвергавшейся действию растяжения (Mischler, Welaj, 1971). Миометрий крыс, получавших прогестерон, обладал большей резистентностью к растяжению, чем миометрий животных, которым вводили эстрадиол.

Динамические изменения соотношения длина — напряжение отмечены и при исследовании миометрия человека. Во время беременности кривая длина — напряжение значительно уплощается, свидетельствуя о большей растяжимости миометрия (Conrad и др., 1966; Conrad, Kuhn, 1967). Миометрий матки у беременных женщин способен развивать сокращения в значительно больших пределах, чем у небеременных. Утверждая, что между исходной длиной гладкомышечных клеток и уровнем поляризации мембраны имеется зависимость, мы не исключаем и возможности влияния исходной длины на клеточные структуры, ответственные за накопление и высвобождение ионов Ca^{2+} .

Холинергические и адренергические механизмы регуляции сокращений

Регуляция сократительной деятельности матки в процессе развития беременности и, в особенности, во время родов обеспечивается участием холинергической и адренергической систем.

Влияние их на электрическую и сократительную активность матки зависит от возбуждения симпатической и парасимпатической нервной системы, уровня катехоламинов и ацетилхолина в организме, ферментов, обеспечивающих синтез и разрушение медиаторов, степени чувствительности холино- и адренорецепторов и гормонального фона.

Холинергические влияния. Как и окситоцин, ацетилхолин оказывает стимулирующий эффект. Он выражается в повышении возбудимости и сокращениях матки, обусловленных деполяризацией клеточной мембраны (Р. С. Орлов и др., 1971; Burnstock, Straub, 1958; Kuriyama, 1961; Marshall, 1962; Csapo и др., 1963).

Так, при обработке матки крысы ацетилхолином ($1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) возникает деполяризация мембраны, достигающая 5—10 мВ, увеличивается число разрядов потенциалов действия и количество потенциалов действия в разряде, скорость развития препотенциала. Высокие концентрации ацетилхолина (более 10^{-5} моль) вызывают также сокращение матки крыс после родов. При этом клеточная мембрана деполяризуется до 10—15 мВ. На этом уровне деполяризации частота разрядов потенциалов действия резко снижается, но мышечная контрактура наблюдается длительное время. Очевидно, для поддержания контрактуры имеет значение не только наличие потенциалов действия, но и определенный уровень деполяризации (Csapo, Kuriyama, 1963; Jung, 1965).

Ацетилхолин увеличивает частоту разрядов потенциалов действия и повышает возбудимость ткани у животных, получавших эстрогены. Эти гормоны влияют на форму потенциалов действия, уменьшают скорость их реполяризации, по-видимому, за счет повышения проницаемости мембраны клеток миометрии к ионам K^+ . При увеличении концентрации ацетилхолина амплитуда спайков уменьшается. Ацетилхолин оказывает влияние на скорость проведения возбуждения миометрии.

Величина вызванного ацетилхолином изометрического сокращения миометрии у крыс, получавших эстрогены, больше, чем у животных, не получавших гормоны и тех, которым вводили прогестерон (А. Т. Кеткин, 1969).

Действие ацетилхолина было исследовано на изолированных полосках матки беременных и небеременных женщин (Nakanishi, Wood, 1971). В полосках миометрии небеременных женщин ацетилхолин вызывал повышение тонуса, увеличивал частоту спонтанных сокращений и уменьшал их амплитуду. В препаратах беременных женщин действие ацетилхолина проявлялось лишь в повышении частоты спонтанных сокращений.

Чувствительность к ацетилхолину этих препаратов была ниже, чем препаратов небеременных женщин.

Ганглиоблокирующие вещества не влияли на сокращения, вызываемые ацетилхолином в полосках миометрия беременных и небеременных женщин. Это свидетельствует об отсутствии никотиноподобного действия ацетилхолина; атропин ($2 \cdot 10^{-7}$ г/мл) блокировал вызываемые ацетилхолином сокращения матки небеременных женщин ($2 \cdot 10^{-7}$ — $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл).

Таким образом, во время беременности мускариноподобные рецепторы матки становятся малочувствительными к ацетилхолину. Этим обеспечивается устойчивость матки к холинергическим гуморальным влияниям.

При изучении спонтанной сократительной активности миометрия крыс с нормальной и перенесенной беременностью не выявлено различий чувствительности гладкомышечных клеток матки к ацетилхолину (В. Г. Вартапетова, Г. С. Короза, В. Г. Курдюкова, 1971).

Следовательно, гормональный фон, создаваемый в организме, не изменяет характера реакции гладкомышечных клеток матки на ацетилхолин, а лишь влияет на чувствительность холинорецепторов к нему.

Изучая сократительную активность матки беременных и небеременных кошек, Н. И. Ласси (1972) пришла к выводу, что функциональная перестройка миометрия при беременности сопряжена с изменением содержания в нем медиаторов. В частности, было обнаружено, что в продольных слоях матки возрастает количество ацетилхолина (в расчете на 1 г веса ткани). Ацетилхолин и эзерин стимулируют, а атропин подавляет спонтанную сократительную деятельность гладкомышечных клеток продольного слоя матки кошки.

Механизм действия ацетилхолина связывают с его способностью повышать неспецифическую проницаемость мембраны к ионам K^+ , Na^+ , Ca^{2+} (Burnstock, 1958a; Durbin, Jenkinson, 1961a). Однако существуют данные, свидетельствующие о многостороннем действии этого медиатора. В экспериментах на миометрии крысы и других гладких мышцах Evans, Schild (1958) установили, что на действие электростимуляции гладкомышечная ткань в деполяризующем растворе (т. е. растворе Рингера с сернокислым калием) не реагирует, а при добавлении в него ацетилхолина — сокращается).

Как показали наши эксперименты (Р. С. Орлов и др., 1971), ацетилхолин (10^{-5} г/мл) не вызывает сокращения деполяризованных полосок матки крыс, не получавших гормоны, и тех, которым вводили прогестерон, но вызывает слабые изометриче-

ские сокращения деполяризованных полосок матки крыс, получивших эстрадиол. Это связано, по-видимому, с тем, что у животных, получавших эстрадиол, наблюдается большая устойчивость мембраны клеток к сульфату калия, либо ее большая неспецифическая проницаемость, чем у крыс, кастрированных и получавших прогестерон. Результаты этих исследований не противоречат данным о стимулирующем действии ацетилхолина на деполяризованный миоэпителий (Evans, Schild, 1958).

Edman, Schild (1961) обнаружили, что реакция деполяризованной матки на действие ацетилхолина зависит от содержания в среде ионов Ca^{2+} . В бескальциевых растворах сокращения на деполяризующую концентрацию K^+ исчезают быстрее, чем на ацетилхолин. Совместное действие Ca^{2+} и ацетилхолина на деполяризованные препараты вызывает больший сократительный эффект, чем действие каждого из этих двух факторов в отдельности (Schild, 1964). Было высказано предположение, что ацетилхолин может вызывать сокращение, увеличивая проницаемость мембраны для ионов Ca^{2+} и мобилизуя связанный Са из внутриклеточных запасов. Эти данные были подтверждены в опытах на изолированных полосках матки человека (Batra, Aronson, 1973). Пребывание полосок миоэпителия в бескальциевом растворе в течение 2 ч не нарушало ответов на ацетилхолин.

Для выяснения механизма действия ацетилхолина на гладкомышечные клетки миоэпителия недостаточно установить, что он реализуется мембранным и внутриклеточным путем, необходимо еще определить, входят ли ионы Ca^{2+} в клетки на фоне деполяризации, какое влияние оказывает Са, содержащийся во вне- и внутриклеточном пространстве, действуют ли оба механизма в процессе онтогенеза одновременно. Пытаясь ответить на эти вопросы, мы провели следующие эксперименты (Р. С. Орлов, А. Г. Васильев, 1972; А. Г. Васильев, 1973). В опыт брали изолированные полоски матки половозрелых небеременных крыс. В растворе Кребса полоски выдерживали в течение 1 ч и затем подвергали действию ионов K^+ . При этом отмечали сокращение полосок, в котором отчетливо выявлялись две фазы. Первая, начальная фаза сократительной реакции, развивалась быстрее и не зависела от концентрации деполяризатора. Вторая фаза развивалась медленнее, отмечалась S-образная зависимость ее от концентрации ионов K^+ в растворе. При увеличении концентрации ионов K^+ возрастала не только амплитуда сокращения, но и скорость нарастания сократительной реакции. Поскольку начальная фаза развивается более быстро, мы обозначили ее как быструю фазу, следующую за ней — как медленную.

Чтобы определить, какое влияние оказывает внеклеточный Са на формирование сократительной реакции на деполяризацию ионами K^+ , в деполяризующие растворы добавляли хлористый марганец. Как известно, ионы Mn^{2+} блокируют кальциевую проницаемость клеточной мембраны миометрия, конкурируя с ионами Ca^{2+} (Р. С. Орлов, А. Г. Васильев, 1972). Добавление ионов Mn^{2+} в концентрации 10 ммоль существенно влияло на сократительные реакции миометрия. Прежде всего резко возрастал порог активации ионами K^+ . В обычных условиях пороговая концентрация составляла 8 ммоль хлористого калия, а на фоне блокады кальциевой проницаемости — около 47 ммоль, при концентрации 47 ммоль возникали сокращения, общая величина их заметно уменьшалась. Выключение кальциевых каналов мембраны привело к исчезновению быстрой фазы сокращений, вызываемых действием ионов K^+ .

Использованная нами модель, аналогичная модели «ацетилхолиновое сокращение — калиевая контрактура», позволила выявить некоторые особенности кинетики ионов Ca^{2+} в обычных условиях и в условиях блокады кальциевой проницаемости.

Известно, что повышение концентрации ионов K^+ в среде вызывает уменьшение величины МП — его деполяризацию. При достижении МП уровня критической деполяризации возникают разряды потенциалов действия, которые затем блокируются нарастающей деполяризацией. Можно полагать, что быстрая фаза сокращения гладкомышечных клеток матки является результатом входа ионов Ca^{2+} во время разряда потенциалов действия, а блокирующий ее эффект ионов Mn^{2+} направлен на подавление электрической активности гладкомышечных клеток.

Природа медленной фазы калиевой контрактуры гладкой мышцы клетки еще мало выяснена. Nagivaga, Nagai (1970) при контрактуре гладкой мышцы беспозвоночных животных, вызванной ионами K^+ , отметили, что выход ионов Ca^{+} увеличивается примерно в 6 раз по отношению к состоянию покоя, а поглощение ионов Ca^{+} — в 9 раз.

Для выяснения механизма действия ацетилхолина мы исследовали его влияние на фоне блокады кальциевой проницаемости мембраны гладкомышечных клеток миометрия. В обычной ионной среде ацетилхолин ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) вызывал сокращение, амплитуда которого превышала амплитуду спонтанных сокращений. При блокаде кальциевой проницаемости мембраны спонтанная сократительная активность исчезала, а сокращения, вызванные воздействием ацетилхолина, сохранялись, но амплитуда их была значительно меньше. Так, амплитуда сокращений,

вызванных ацетилхолином, в нормальном растворе составляла 400—500 мг, а в растворе с ионами Mn^{2+} — 150—200 мг.

Интересно отметить, что на фоне сокращения, вызванного ацетилхолином, в обычных условиях спонтанная активность сохраняется, а в условиях блокады кальциевой проницаемости — не восстанавливается. Это подтверждает, что ацетилхолин активирует сократительный механизм не столько посредством увеличения проницаемости мембраны к ионам Ca^{2+} , содержащимся во внеклеточном пространстве, сколько высвобождением его из мембранных внутриклеточных депо.

Способность ацетилхолина вызывать сокращения клеток миомерия с недостаточно сформированными свойствами возбудимой мембраны указывает на то, что этот медиатор действует не только на электрогенные структуры поверхностной клеточной мембраны. Эксперименты с блокадой кальциевой проницаемости подтверждают эту точку зрения.

В литературе есть сообщения о том, что ионы Ca^{2+} , содержащиеся в клетке, также участвуют в возникновении калиевой контрактуры.

Breemen, Daniel (1966) исследовали влияние калиевой деполяризации на обмен Ca^{2+} в матке крысы.

В исследованиях был применен Ca^{45} . С помощью метода пламенной фотометрии было установлено, что замещение всей обменивающейся фракции ионов Ca^{2+} и Ca^{45} происходило в течение 2—3 ч. Выход Ca^{45} в среду также осуществлялся на протяжении 2—3 ч, причем можно было выделить быстро обменивающуюся фракцию меченого Са (в течение первых 20 мин) и медленно обменивающуюся (в остальное время). Увеличение концентрации ионов K^+ в растворе до 191 ммоль почти не влияло на скорость выхода Ca^{45} , содержащегося в быстро обменивающейся фракции, но замедляло выход Ca^{45} , вошедшего в состав медленно обменивающейся фракции. Эти данные свидетельствуют о влиянии калиевой деполяризации на выход Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Отмечена зависимость контрактуры от температуры (Evans и др., 1958). Амплитуда калиевой контрактуры достигала максимума при температуре 35° С и падала с понижением температуры.

На основании данных литературы и материалов собственных исследований можно сделать следующее заключение. Ацетилхолин деполяризует возбудимую клеточную мембрану и активирует сократительный аппарат, увеличивая выход ионов Ca^{2+} во время потенциалов действия. Кроме того, он повышает проницаемость мембраны для ионов Ca^{2+} без использования электрогенных мембранных каналов. Об этом свидетельствует то, что

сокращения гладкомышечных клеток матки в ответ на ацетилхолин возникают раньше, чем появляются реакции на быстрое растяжение, электрическую стимуляцию, окситоцин, т. е. тогда, когда электрогенные свойства мембраны еще окончательно не сформировались. Нельзя исключить возможность непосредственного воздействия ацетилхолина на Са, находящийся в связанном состоянии в клеточных депо. Поскольку в гладкомышечных клетках матки внутриклеточная мембранная система (саркоплазматический ретикулум), обеспечивающая накопление, связывание и высвобождение ионов Ca^{2+} , развита слабо, можно полагать, что ацетилхолин способен активировать Са, фиксированный в клеточной мембране или у внутренней ее поверхности. Известно, что у внутренней поверхности мембраны гладкомышечных клеток имеются трехслойные мембранные кавеолы, где может накапливаться Са (Gabella, 1971).

Адренергические влияния. В отличие от холинергических влияний, характер которых не отличается у всех биологических видов при различном гормональном фоне, действие катехоламинов на миоэпителий варьирует в зависимости от вида и гормонального состояния.

Согласно теории Ahlquist (1948, 1962, 1966), в гладкомышечных клетках содержатся особые белковые комплексы — α - и β -адренорецепторы. Физиологические эффекты катехоламинов реализуются их действием: α -рецепторы возбуждают гладкие мышцы (за исключением кишки, где они вызывают торможение), β -рецепторы — угнетают их. Классификация, предложенная Ahlquist, была распространена на симпатомиметические и симпатолитические вещества. В зависимости от силы действия или ингибирования адренергических реакций были выделены α - и β -миметики и α - и β -блокаторы (Б. Н. Манухин, 1968). Гладкомышечные клетки матки содержат оба рецептора и эффект катехоламинов зависит от степени активации ими того или иного рецептора.

Характер реакции на катехоламины может изменяться в зависимости от количества их. Например, небольшие дозы адреналина вызывают только торможение спонтанных и вызванных сокращений матки кролика; большие дозы вначале стимулируют, затем тормозят сокращения матки (Rothlin, Brügger, 1945).

В изолированных препаратах матки неполовозрелых морских свинок адреналин вначале вызывает расслабление, затем, при повторных пробах, — сокращение (Hermansen, 1961). Степень растяжения изолированной матки также влияет на характер реакции (А. Т. Кеткин, 1969; Miller, 1967).

Влияние катехоламинов особенно выражено при действии на миометрий кошки. Dale (1906) отметил, что электрическая стимуляция подчревного нерва вызвала расслабление матки у неполовозрелых кошек, сокращение ее — у кошек в начале беременности; в конце беременности стимуляция нерва и адреналин вызывали двухфазный эффект. Этот феномен получил название адреналиновой реверсии. Его наблюдали и другие авторы (Bülbring, Casteels, Kuriyama, 1968). Было установлено, что у неполовозрелых кошек весом около 2,5 кг расслабление матки вызывает: адреналин — в дозе 2 мкг, а норадреналин — в 20—100 раз большей.

У беременных животных чувствительность гладкомышечных клеток матки к адреналину и норадреналину одинаковая. В дозах 5—10 мкг эти вещества вызывали такой же сократительный эффект, как и максимальная электрическая стимуляция подчревных нервов. Изменения чувствительности миометрии к катехоламинам во время беременности могут, по-видимому, возникать и в результате сдвигов в содержании адреналина и норадреналина в клетках различных отделов матки. Имеются сведения о том, что угнетение спонтанных сокращений матки у небеременных кошек может быть вызвано подавлением симпатических влияний на этот орган (Н. И. Ласси, 1969). Согласно другим данным (Johnston, Whillis, 1946), симпатические влияния стимулируют спонтанные сокращения только в кольцевой мускулатуре.

Установлено, что во время беременности содержание норадреналина в миометрии снижается (Cha, Lee, Rudzik, 1965; Sjöberg, 1967; Rosengren, Sjöberg, 1968; Sjöberg, 1968). Н. И. Ласси, Н. Б. Прокопович (1971) определили, что у небеременных кошек во все фазы полового цикла количество норадреналина (в расчете на 1 г веса ткани) в кольцевом слое миометрии приблизительно в 2 раза больше, чем в продольном. В период течки содержание норадреналина в обоих слоях миометрии, но особенно в кольцевом, выше, чем в другие фазы полового цикла. При беременности количество норадреналина в каждом из слоев мускулатуры матки соответствует уровню при половом покое. Исключение составляет кольцевой слой миометрии областей имплантации плодов, где количество норадреналина резко снижено: приблизительно в 2 раза по сравнению с фазой полового покоя и в 3 раза по сравнению с периодом течки. В областях имплантации плодов содержание норадреналина в продольном слое миометрии выше, чем в кольцевом.

Содержание адреналина в обоих слоях миометрии одинаково, но меньше, чем норадреналина. При смене фаз полового цикла

и наступлении беременности количество адреналина в миометрии существенно не изменяется.

Снижение содержания норадреналина в матке при беременности авторы считают лишь фрагментом в сложном механизме, обеспечивающем функциональную перестройку ее мышечной стенки. Поскольку гистохимические исследования (Owman, Rosengren, Sjöberg, 1966; Owman, Sjöberg, 1966; Rosengren, Sjöberg, 1967) показали, что норадреналин, содержащийся в матке (кошки, кролика, морской свинки, а также женщины), преимущественно имеет нервное происхождение, то Н. И. Ласси, Н. Б. Прокопович предполагают, что падение содержания норадреналина в кольцевой мускулатуре миометрии кошки отражает уменьшение влияния на нее адренергической иннервации и, судя по локальности снижения, носит местный характер.

В то же время Sjöberg (1968) снижение общего содержания норадреналина в матке объясняет изменением гормонального статуса при беременности. Вероятно, у кошек механизм снижения содержания норадреналина в миометрии несколько иной, поскольку уменьшение количества норадреналина ниже уровня полового покоя наблюдается только в областях имплантации плодов (Н. И. Ласси, Н. Б. Прокопович). Но вряд ли изменения гормонального состояния не сказываются на чувствительности и характере реакции на катехоламины. Гормональный фон может изменять направленность реакции матки на стимуляцию симпатических нервов. Miller, Marshall (1965) в опытах на кроликах, которым вводили эстроген (4 дня по 70 мкг эстрадиола ежедневно) и прогестерон (70 мкг эстрадиола 4 дня ежедневно и затем 5 мг прогестерона в течение 5 дней), исследовали сократительные реакции на стимуляцию чревных нервов. Стимуляция нерва вызывала сокращение матки intactных животных и кроликов, которым вводили только эстрадиол, и тормозила спонтанные сокращения у животных, которым инъецировали и прогестерон.

Введение α -блокатора фентоламина нарушало сокращение матки в ответ на стимуляцию нерва у животных, получавших эстрадиол; β -блокатор пропранолол снимал расслабление матки, возникающее при раздражении нерва у животных, которым вводили прогестерон. При введении эстрогенов и прогестерона содержание катехоламинов в матке кроликов не изменялось, а при введении резерпина — снижалось независимо от гормонального фона. Исходя из этого, авторы предположили, что в гладкомышечных клетках матки кроликов, получавших эстрогены, содержатся в основном α -рецепторы, а у животных, которым вводили прогестерон, преимущественно β -рецепторы. Таким

образом, феномен адреналиновой реверсии был объяснен изменением состава α - и β -рецепторов под влиянием эстрогенов и прогестерона.

Приведенные данные свидетельствуют о модулирующем влиянии половых гормонов на действие медиатора симпатических нервов.

Однако действие адренергического медиатора на гладкомышечные клетки матки модулируется не только влиянием половых гормонов, но и нервной системы. Несмотря на то что нормальные роды могут осуществляться после перерезки нервов, иннервирующих матку (Carlsson, Feo, 1965; Sauter, 1964), роль иннервации в сократительной деятельности матки велика (Theobald, 1965).

Rüsse, Marshall (1970) изучали влияние раздражения подчревного нерва на матку наркотизированных морских свинок в период течки. Раздражение подчревного нерва частотой 1—30 имп/с при длительности импульса 1,5 мс в течение 5 мин обуславливало возникновение или усиление моторики матки, причем этот эффект предотвращался действием α -адреноблокатора фентоламина (внутривенно $5 \cdot 10^{-6}$ г/кг веса). Раздражение подчревного нерва частотой 1—6 имп/с не вызывало сокращений матки, но повышало ее чувствительность к окситоцину, особенно при раздражении с частотой 4—6 имп/с. Этот эффект исчезал при действии фентоламина и усиливался β -адреноблокатором пропранололом (внутривенно $5 \cdot 10^{-6}$ г/кг). Следовательно, одной из функций адренергической нервной активности может быть изменение чувствительности гладкомышечных клеток миометрии к окситоцину и, возможно, к другим факторам.

Катехоламины (адреналин, норадреналин, изопреналин) расслабляют миометрий кастрированных и небеременных крыс. Поэтому раньше сложилось представление о том, что в гладкомышечных клетках матки крысы содержатся только β -адренорецепторы (А. Т. Кеткин, 1969; Marshall, 1959; Rudzik, Miller, 1962; Zevy, Tozzi, 1963; Diamond, Brody, 1966; Miller, 1967, и др.). В настоящее время установлено, что в миометрии крысы имеются α - и β -адренорецепторы и что реакция гладкомышечных клеток матки крыс на катехоламины зависит от гормонального состояния.

После введения крысам β -адреноблокатора адреналин вызывал сокращение миометрии. Этот эффект снимался после применения α -адреноблокаторов (Tensen, Vennerod, 1961; Brooks, Schaepfi, Pincus, 1965; Diamond, Brody, 1966; Brody, Diamond, 1967).

Эффект превращения тормозящих влияний в стимулирующие был отмечен и в отношении норадреналина. Обычно норадреналин ($4 \cdot 10^{-7}$ — $2 \cdot 10^{-5}$ г/мл) расслабляет матку кастрированных крыс (Marshall, 1967). Применение β -блокаторов нарушает тормозящий эффект норадреналина. Введение кастрированным крысам эстрогенов также превращает тормозящий эффект норадреналина в стимулирующий; активирующее влияние становится тормозящим, если вводится α -адреноблокатор (фентоламин). У кастрированных крыс при насыщении эстрадиолом норадреналин (10^{-5} г/мл) вызывает сокращение вместо расслабления, а при насыщении прогестероном — вначале сокращение, а затем расслабление (А. Т. Кеткин, 1969).

Чтобы установить, какое влияние оказывает гормональный фон на механизм действия адреналина и норадреналина на миометры, Klöck, Jung (1973) провели исследования на крысах в условиях *in vivo*. Самкам крыс за 3—4 месяца до создания определенного гормонального фона удаляли яичники. В течение 10 дней перед введением катехоламинов животные получали эстрадиол и прогестерон. Активность матки определяли, измеряя внутриматочное давление. Норадреналин стимулировал активность матки животных, предварительно получавших эстрадиол и прогестерон. После введения эстрадиола и прогестерона активность матки снижалась. Норадреналин действовал, главным образом, как α -стимулятор, а после предварительного введения больших доз эстрадиола и прогестерона — преимущественно как β -стимулятор, т. е. снижал активность матки. Степень уменьшения активности под действием β -стимулятора зависела от уровня предварительной эстрогенной терапии и значительно отличалась в группе животных, получивших предварительно большие дозы прогестерона. Те же результаты получены и при эксперименте с изопреналином. Авторы пришли к заключению, что реакция α - и β -рецепторов гормонально зависима. Эстрогены сенсibilизируют α -рецепторы и вызывают стимуляцию их катехоламинами. То небольшое количество прогестерона, которое продуцируется в секреторную фазу цикла, поддерживает эту сенсibilизацию. Большая концентрация прогестерона сенсibilизирует β -рецепторы и вызывает снижение активности матки.

Действие катехоламинов в различные стадии беременности варьирует. Норадреналин в дозе 10^{-7} — 10^{-5} г/мл во время беременности расслабляет миометры крыс, а перед родами — стимулирует сократительные реакции гладкомышечных клеток матки (Marshall, 1967). В миометрии крыс после родов адреналин (10^{-7} г/мл) вызывает медленную деполяризацию, умень-

шает число и частоту разрядов спайков, но увеличивает их амплитуду. Более высокие концентрации адреналина тормозят активность матки на фоне увеличения МП с 58 до 66 мВ (Magshall, 1959).

В изолированной матке человека адреналин уменьшает спонтанную и вызванную сократительную активность (Kumag, Wagatsuma, Barnes, 1965в). Частота спонтанных сокращений матки человека зависит от гормонального фона и, соответственно, этим определяется эффект адреналина и норадреналина. Наиболее низкая частота спонтанных сокращений матки наблюдается при беременности. Адреналин и норадреналин уменьшают частоту сокращений матки при беременности (Klök, Jung, 1973).

Доказано, что норадреналин является не только α -стимулятором, он оказывает β -миметическое действие. При эстрогенной недостаточности в менопаузе и в раннюю пролиферативную фазу цикла норадреналин стимулирует β -рецепторы. На фоне высокого уровня эстрогенов и прогестерона в секреторную фазу цикла или поздние сроки беременности норадреналин и адреналин действуют как α -стимуляторы.

Исследования, проведенные на полосках маток беременных и небеременных женщин, показали, что блокада α -рецепторов тормозила сократительную активность миометрия вне и при беременности и предотвращала сократительное действие адреналина и норадреналина. Блокирование β -рецепторов стимулировало вызванную сократительную активность и тормозило спонтанные сокращения (Urban, Czekanowski, 1969).

Тормозящий эффект адреналина на сократительную деятельность матки был отмечен у женщин в конце беременности (Reynolds, Harris, Kaiser, 1954; Garret, 1954; Zuspan, Cibilis, Pose, 1962). Женщинам внутривенно вводили адреналин со скоростью 5—10 мкг/мин. После остановки сокращений матки, вызванных введением адреналина, спонтанные сокращения в течение короткого промежутка времени усиливались и были выше исходного уровня. Эти данные позволяют предполагать, что увеличение количества катехоламинов в крови может приводить к нарушениям сократительной деятельности матки. Имеются сообщения о том, что концентрация адреналина в плазме женщин, у которых были продолжительные роды, выше, чем у женщин при нормальных родах (Hochuli, Kainer, Burger, 1956). По-видимому, этот же механизм лежит в основе торможения родовой деятельности, вызванной болью, тревогой и другими эмоциями (Caldeyro-Barsia, Poseiro, 1960).

В литературе имеются данные о том, что при нормальной родовой деятельности содержание катехоламинов в миометрии

подрастает, а при слабости родовой деятельности имеет тенденцию к снижению (В. В. Меньшиков, Т. А. Старостина, Т. И. Лукничева, 1973).

Итак, обзор литературы показывает, что действие как экзогенных (по отношению к гладкомышечным клеткам матки) катехоламинов, так и адренергических стимуляторов является индивидуальным. Различные влияния и прежде всего гормональные, изменяя функциональную структуру миометрия (чувствительность α - и β -адренорецепторов матки, содержание катехоламинов в матке), не позволяют точно определить эффект взаимодействия катехоламинов с α - или β -адренорецепторами гладкомышечной клетки. Если бы взаимодействие катехоламинов с α -адренорецепторами миометрия вызывало только деполяризацию и соответственно активацию сокращения, а с β -адренорецепторами — только гиперполяризацию и торможение, то объяснение природы действия катехоламинов могло бы быть сведено к определению количества активированных α - или β -адренорецепторов. Однако стимуляция α - и β -адренорецепторов вызывает не только указанные изменения. В отдельных участках одной и той же ткани α - и β -адренорецепторы могут осуществлять различные изменения проницаемости, зависящие от МП и других факторов.

В поляризованных гладкомышечных клетках стимуляция α -адренорецепторов может обуславливать развитие отдельных потенциалов действия, а в деполяризованной мышце — либо снижать напряжение, либо увеличивать его.

Стимуляция β -рецепторов в поляризованной мышце может вызывать уменьшение или увеличение частоты разрядов потенциалов действия, опосредовать уменьшение или увеличение сил, ответственных за возникновение потенциалов действия. В деполяризованной мышце они опосредуют расслабление.

Как уже указывалось, стимулирующий эффект адреналина обусловлен его действием на возбудимую мембрану клетки. Под влиянием катехоламинов мембрана деполяризуется, генерирует потенциалы действия, мышца сокращается. Тормозящее действие катехоламинов на миометрий связывают с увеличением МП и подавлением пиковой активности, в результате чего мышца расслабляется (Marshall, 1962, 1967). Стабилизирующее влияние катехоламинов на мембрану можно объяснить тем, что они повышают калиевую и хлорную проницаемость, усиливают работу натриевого насоса, способствуют фиксации Ca мембраной.

Экспериментально установлено, что норадреналин повышает скорость выхода K^{42} в спонтанно неактивной мышце матки при температуре 17°C . При повышении температуры до 21°C , когда

появляется спонтанная активность и выход K^{42} ускоряется, действие норадреналина выражено слабее. Даже в растворе сульфата калия (235 ммоль), в котором мышца полностью деполяризована, норадреналин увеличивает выход K^{42} из клетки (Jenkinson, Morton, 1967). Тормозящее действие адреналина на матку крысы увеличивается при снижении внеклеточного содержания K и уменьшается при восстановлении концентрации его (Marshall, 1967).

Как уже указывалось, содержание ионов Ca^{2+} в матке кошки увеличивалось во время беременности, что может косвенно свидетельствовать о повышении калиевой проницаемости (Bülbring, Casteels, Kuriyama, 1968). Возможно, что изменения в содержании ионов Cl^- имеют отношение к извращению ответов на адреналин. Известно, что адреналин увеличивает проницаемость мембраны гладкомышечных клеток толстого кишечника морской свинки к ионам K^+ и Cl^- (Bülbring, Tomita, 1969a). Вероятно, что такой же эффект он может оказывать на матку беременной кошки. Однако если калиевая проницаемость уже повышена действием гормонального фона, то действие адреналина в основном будет направлено на проницаемость мембраны к ионам Na^+ . Нельзя исключить и того, что адреноблокаторы могут сами влиять на мембранную проводимость гладкомышечных клеток матки при беременности. Например, α -блокатор (дихлоризопротеренол $5 \cdot 10^{-5}$ г/мл) увеличивал сопротивление мембраны гладкомышечных клеток матки беременной крысы (Abe, 1970).

Как известно, усиление работы натриевого насоса гиперполяризует, стабилизирует мембрану, а блокада его снижает натриевую проницаемость (уменьшает градиент концентрации внутри и снаружи мембраны) и уменьшает участие Na^+ в поддержании МП гладкомышечных клеток (Р. С. Орлов, 1967). Однако нельзя объяснить тормозящий эффект катехоламинов только усилением активного транспорта ионов Na^+ . Ионы Na^+ не только влияют на МП, но и участвуют в распределении ионов Ca^{2+} между клеткой и наружной средой с помощью натрий-кальциевого обменного механизма и изменения проницаемости мембраны к ионам Ca^{2+} (Tomita, Watanabe, 1973). Magaribuchi, Osa (1971) в опытах на миометрии беременных мышей установили, что катехоламины (изопреналин, адреналин, норадреналин) угнетают электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток матки. Минимальные дозы, вызывающие тормозящий эффект, составляют для изопреналина — $3 \cdot 10^{-9}$, адреналина — $1 \cdot 10^{-7}$, норадреналина $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Электрофизиологически тормозящий эффект катехоламинов проявлялся гиперполяризацией мембраны и прекращением спонтанных потенциа-

лов действия или вызова потенциалов действия, уменьшении сопротивления клеточной мембраны и, следовательно, увеличении скорости проведения потенциала действия.

Основу механизма действия ацетилхолина составляет увеличение проницаемости клеточной мембраны к экстраклеточным ионам Ca^{2+} и Na^+ , высвобождение мембранного и внутриклеточного Ca . Активация мембранного и внутриклеточного Ca ацетилхолином может происходить как электрогенным путем (потенциал действия, поддерживаемая постоянная деполяризация), так и непосредственным взаимодействием медиатора с мембранными системами связывания и хранения Ca .

Катехоламины (адреналин, норадреналин, изопреналин) опосредуют адренергические влияния на миометры, взаимодействуя с α - и β -адренорецепторами гладкомышечных клеток. Количественный состав (число активированных и инактивированных α - и β -адренорецепторов), чувствительность рецепторов к катехоламинам, качественная характеристика реакции (сокращение или расслабление) варьируют в зависимости от вида организма, а в одном и том же организме от физиологического состояния беременности, стадии ее, уровня половых гормонов и доминирующего вида их (эстрогены или прогестерон), состояния клеточной мембраны (поляризована или деполяризована) и т. д.

Активирующий эффект катехоламинов в основном реализуется их взаимодействием с α -адренорецепторами гладкомышечных клеток миометрии. Электрофизиологически это проявляется деполяризацией мембраны, увеличением частоты потенциалов действия, падением сопротивления клеточной мембраны. Деполяризация мембраны стимулирует выход экстраклеточных ионов Ca^{2+} , что и является триггером сокращения.

Тормозящее влияние катехоламинов на миометры в основном реализуется их взаимодействием с β -адренорецепторами гладкомышечных клеток. Электрофизиологически это проявляется увеличением МП (гиперполяризация мембраны), урежением частоты спонтанных потенциалов действия, повышением сопротивления клеточной мембраны. В основе тормозящего влияния катехоламинов на клетки миометрии лежат процессы, ведущие к уменьшению содержания свободного ионизированного Ca в клетке. Возможные пути для достижения этой цели: уменьшение входа внеклеточного Ca , увеличение активности кальциевого насоса клеточной мембраны, возрастание сорбционной способности участков хранения и накопления ионов Ca^{2+} .

В связи с вышеизложенным давать оценку механизмам тормозящих и активирующих миометрий влияний катехоламинов необходимо с известной осторожностью.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ РОДОВ

Физиологическая сущность родов заключается в изгнании плода и элементов плодного яйца после окончания цикла утробного развития за пределы материнского организма. Следовательно, роды как физиологический процесс тесно связаны с циклом развития плода и в значительной степени им определяются.

Матка человека относится к органам, функция которых находится в исключительной зависимости от гормональной деятельности яичников, имеющих сложную систему регуляции. До начала секреции половых гормонов яичниками матка находится в состоянии функционального покоя, морфологические структуры ее плохо развиты. С момента поступления в кровь эстрогенов (препубертатный и пубертатный период) матка подвергается морфологической и биохимической перестройке. Многие стороны этих циклических изменений при различных физиологических состояниях женского организма до настоящего времени недостаточно изучены, что затрудняет клинический анализ патологических состояний матки в динамике беременности и родов.

Половые гормоны (эстрогены и прогестерон) определяют не только морфологические изменения женских половых органов, но и их функциональное состояние: возбудимость, сократительную функцию и кровоток в сосудах матки. Эти изменения отчетливо выявляются в зависимости от фаз яичникового цикла и могут быть определены клиническими методами исследования.

В настоящее время достоверно установлено, что эстрогены стимулируют митоз всех морфологических структур матки, накопление белков в мышечных клетках, особенно во время беременности, когда их размеры увеличиваются более чем в 10 раз. При продолжительности беременности 265 дней вес матки увеличивается более чем в 20 раз, в основном за счет мышечной ткани, ее белковых соединений. Это обеспечивает соответствие объема ее полости величине растущего плода и нарастание метаболизма с увеличением его веса. Механическая активность матки зависит от содержания белков, функционального состояния актомиозина и активности ферментов. Эстрогены и прогестерон оказывают влияние на моторную активность матки. Эстрогены сенсibilизируют матку к сокращениям, повышают ее возбудимость и фармакологическую реактивность, а прогестерон подавляет эту функцию. Такая реакция матки обусловлена ее биологической ролью плодовместилища, органа питания плода и его изгнания в конце периода утробного развития.

Вне беременности, как и другие гладкомышечные органы человека, матка имеет спонтанный ритм сокращений. С момента проявления гормональной функции яичника и до полного угасания ее ритм этих сокращений индивидуален для каждой женщины. При достаточно сильном раздражителе, например при миоме в полости матки, может наблюдаться мощный цикл сокращений, с укорочением шейки матки, ее открытием и рождением опухоли. По анатомическому механизму этот процесс может служить своеобразной моделью родов мертвого плода, когда матка лишается необходимых стимулов со стороны плода и плаценты.

Циклические изменения в яичнике после овуляции, когда начинает проявляться функция желтого тела, сопровождаются нарастающим подавлением моторной активности матки, что способствует созданию благоприятных условий nidации оплодотворенного яйца в пределах эндометрия. С момента физического соприкосновения оплодотворенного яйца нейро-гуморальные стимулы, поступающие в организм матери из места развивающегося эмбриона, вызывают морфологические, биохимические и нервно-психические реакции, создающие оптимальные условия для развития зародыша. Реакции в организме матери возникают в строго определенной последовательности и функциональной взаимообусловленности органов и систем и носят физиологический характер. Они наследственно обусловлены, и возникновение их в каждом органе или функциональной системе и организме женщин в целом является относительно однотипным и в высшей степени целесообразным.

Уже с момента зачатия матка и другие половые органы подвергаются морфолого-биохимическим изменениям, которые способствуют с минимальными затратами энергии и повреждением тканей родовых путей закончить процесс изгнания плода и его элементов за пределы организма. С момента зачатия подавляется сократительная функция матки, снижается тонус, спонтанная возбудимость, фармакологическая реактивность, повышается растяжимость ее мышечных структур, значительно усиливается запирательная функция шейки матки, обеспечивающая оптимальные условия для увеличения ее объема. Только у небольшого количества женщин может сохраняться высокая возбудимость матки в первые 2—3 месяца беременности, соответствующая ритму возбудимости этого органа в межменструальном периоде, что даже может проявляться различными формами патологического течения беременности.

Рассматривая роды как наследственно детерминированный процесс, необходимо определить какие факторы на определен-

ных этапах развития беременности вызывают сокращение матки, заканчивающееся плодизгнанием. Физиологический анализ сократительной деятельности матки в родах дает основание считать, что сокращение мышечных клеток миометрия в родах не является новым феноменом для этого органа, а характеризует восстановление временно подавленных факторами беременности естественных свойств этих структур. Растворение сократительной функции клеток миометрия охватывает постепенное, поэтапное снятие факторов торможения и восстановление естественной функции этого органа.

В качественном и количественном отношении сокращение матки в родах значительно отличается от сокращения в состоянии вне беременности. У небеременных женщин нет четкого ритма сокращений и величина их недостаточна для быстрого преодоления запирающей функции шейки матки. В родах нервно-мышечный аппарат матки отличается высокой степенью возбудимости не только спонтанной, но и индуцированной некоторыми препаратами (эстрогенами и клеточными гормонами) и нервно-психическими влияниями самой роженицы; повышается фармакологическая реактивность к препаратам утеротонического действия. Характерной особенностью физиологических родов является нарастание динамики сокращения матки и раскрытия ее шейки с очень четкой спонтанной ауторегуляцией этого процесса.

Роды, т. е. процесс спонтанно возникших сокращений мышцы матки с саморегулирующей системой этой функции, происходят при условии готовности органа к развитию этого процесса, которая определяется фетоплацентарным комплексом; влиянием плода, плаценты и, по-видимому, других эмбриональных элементов (околоплодная среда и оболочки). Только адекватные реакции «материнский организм — фетоплацентарный комплекс» создают необходимые условия для образования зародыша и возникновения родов к моменту окончания его цикла развития.

При нарушении правильных взаимоотношений между этими функциональными системами в фетоплацентарном комплексе нередко возникают различные изменения, которые на отдельных стадиях их возникновения приводят к реакции отторжения или полной инертности матки. Реакция отторжения направлена на защиту вида от рождения потомства с дефектами морфологических и функциональных систем.

Гормоны и биологически активные вещества

Как мы уже отмечали, функция матки с периода полового созревания до менопаузального периода находится в непосредственной зависимости от половых гормонов — эстрогенов и прогестерона, различные соотношения которых в рецепторных белках миометрия создают специфическую направленность обмена, структурных изменений и сократительной функции. Накопление в белковых структурах матки других гормонов (катехоламины, простагландины, окситоцин), а также веществ медиаторного действия (серотонин, ацетилхолин) и высокой общей биологической активности (гистамин, кинины) обусловлено влиянием половых гормонов или их сочетаний с указанными выше соединениями.

Априорно можно полагать, что стимуляция синтеза некоторых из этих соединений или освобождение органов и тканей от них к началу и в динамике развития может иметь отношение к обеспечению физиологических реакций организма женщины в процессе родового акта. Теория интеграции биологического действия гормональных и биологически активных факторов на матку в предродовом (подготовительном) периоде и родах еще не разработана. Имеется много противоречивых данных и взаимно исключающих суждений. Однако многие из них заслуживают внимания.

Многие гуморальные факторы оказывают действие опосредованно через нервнорефлекторные механизмы и функциональные системы.

Если матка лишается кратковременного влияния оптимальных сочетаний половых гормонов, в ее деятельности могут наблюдаться функциональные нарушения (преждевременное развитие сократительной функции матки, слабость родов, инертность матки ко времени родов, влекущая перенашивание), при более длительном — морфологические изменения миометрия и плаценты.

Половые гормоны. Как указывалось раньше, в предимплантационном периоде сократительная функция матки подавлена в связи со значительным повышением синтеза прогестерона. Установлено, что прогестерон изменяет степень поляризации клеточных мембран миометрия беременных животных. В частности, повышает МП и усиливает активный транспорт ионов. Клетки при таком состоянии значительно изменяют порог чувствительности к синаптической передаче раздражения и прерывают распространение возбуждения на соседние клеточные структуры, становятся малочувствительными к механическим

раздражителям со стороны плода, изменениям кровенаполнения сосудов матки и мышечных органов брюшной полости, физическим, гормональным и фармакологическим стимуляторам. Миометрий на стороне плаценты блокирован в большей степени, чем на внеплацентарных участках. Уменьшение возбудимости сопряжено также со снижением базального тонуса миометрия, что способствует растяжению тканей, увеличивает объем полости матки и улучшает пространственные отношения растущего плода и околоплодных вод. Блокирующее действие прогестерона на сокращение матки проявляется при определенных уровнях синтеза эстрогенов плацентой. Если уровень эстрогенов снижается ниже оптимальных показателей для каждого срока беременности, то прогестерон не блокирует сократительной реакции матки, вследствие чего возникают развитие схваткообразных сокращений и преждевременное плодизгнание.

В литературе имеется большое количество данных, указывающих на некоторые механизмы действия стероидных гормонов — клетки-мишени, т. е. клетки со специфическими реакциями на гормон. Гормоны или биологически активные вещества, циркулируя в крови, образуют комплексные соединения с рецепторными белками клеточных мембран, которые и оказывают специфическое влияние на клетки. В чистом виде гормон, циркулирующий в крови, действия на гладкомышечную клетку матки не оказывает. Поэтому высокие уровни прогестерона в крови не всегда могут быть показателями эффективного действия его на мембраны клеток-мишеней.

Мы обнаружили, что прогестерон является только одним из посредников между эндокринной железой и клеткой-исполнителем, т. е. эффекторным органом в целом. Действие его на гладкомышечную клетку реализуется посредством $3', 5'$ -АМФ, в синтезе и разрушении которого участвует много ферментов. Введение небеременному животному в течение 3 суток прогестерона и серотонина увеличивает синтез $3', 5'$ -АМФ в матке животных до уровня показателей, которые обычно выявляются в конце беременности. В матке женщин с 8—12-й недели беременности содержание $3', 5'$ -АМФ в миометрии увеличивается в 5,5 раза. Накопление его в клетках миометрия обеспечивает максимально благоприятные условия для реализации физиологического эффекта. Гормональный стимулятор увеличивает синтез $3', 5'$ -АМФ. Отмечено, что это вещество осуществляет регуляцию сократительной функции гладкомышечных клеток. Высокие уровни $3', 5'$ -АМФ блокируют сокращение актомиозинового комплекса клетки, по-видимому, связывая ионизированный Ca^{2+} , и создают физиологическую, а иногда и патологическую инертность

миометрия. Это подтверждают результаты исследований Mitznegg и соавторов (1970). В экспериментах *in vitro* они обнаружили, что 3', 5'-АМФ в концентрации 1,5 моль/мл и больше блокирует сокращение матки крысы, вызванное окситоцином. Наличие или отсутствие в растворе Ca^{2+} не изменяет ингибирующего сокращения действия цикломонофосфата. Удаление из среды 3', 5'-АМФ и добавление к раствору Тироде окситоцина и Са восстанавливает нормальное сокращение. Действие окситоцина подавляет стимуляцию синтеза 3', 5'-АМФ из АТФ. Ее вызывают, активируя аденилатциклазу, адреналином в сочетании с блокатором фосфодиэстеразы (фермента, разрушающего 3', 5'-АМФ) теofilлином. По нашим данным, ко времени возникновения родов содержание в матке 3', 5'-АМФ снижается до оптимальных величин, это обеспечивает быструю реализацию гормонального стимулятора механической активности клеток миометрия.

В динамике развития беременности морфологические структуры матки значительно изменяются, в ней накапливаются различные вещества: гликоген, АТФ, АДФ, КФ, ферментные белки, электролиты, витамины, микроэлементы серотонин, катехоламины и др., увеличивается содержание сократительных белков. Все эти вещества обеспечивают наиболее оптимальные условия пластических процессов зародыша, а с наступлением родов — энергетические затраты сократительной функции гладкомышечных клеток. Однако этого недостаточно для растормаживания сократительной функции миометрия при беременности. Только эстрогены способны конкурентно снять прогестероновую блокаду миометрия и восстановить сокращение гладкомышечных клеток.

Ко времени возникновения родов и в динамике их развития в крови женщин увеличивается содержание эстрогенов, что, несомненно, связано с родовым процессом. Вне беременности яичник синтезирует в период максимальной активности в сутки около 100—150 мкг эстрогенов (фолликулиновая фаза) и около 20 мг прогестерона (на высоте функциональной активности желтого тела). В динамике развития беременности содержание эстрогенов и прогестерона в крови значительно возрастает (И. В. Ильин и соавт., 1972; И. А. Мануилова и соавт., 1973; Vannoppe, 1968; Knapstein, 1970, и др.). Л. С. Персианинов и соавторы (1973) установили зависимость характера и длительности родов от содержания половых гормонов в крови. Для этих целей был использован метод конкурентного связывания белка с меченым C^{14} гормоном, определение степени радиоактивности связанных и свободных форм гормона, а также метод спектрофлюорометрического исследования выделенных из крови стероидов модифицированным методом Брауна.

В начале первого периода родов общее содержание эстрогенов в периферической крови составляло $16,9 \pm 1,1$ мкг/100 мл плазмы, а к концу родов — $20,64$ мкг/100 мл. Фракционный состав эстрогенов в родах также подвергался изменению. В конце беременности содержание в плазме эстриола составляло $13,0 \pm 1,04$ мкг/100 мл плазмы, а к концу родов — $9,0 \pm 0,34$ мкг/100 мл. Фракция эстрадиола увеличивается на 46%, эстрона — на 18% (Л. В. Донскова, 1973). Общее содержание эстрогенов у повторнородящих женщин выше ($26,67 \pm 3,14$) по сравнению с первородящими ($18,23 \pm 2,16$), что, возможно, связано с продолжительностью и интенсивностью родовой деятельности.

Изучая поглощение эстрадиола-17 β , меченного тритием, Tehermitchin (1973) отметил, что этот гормон интенсивно фиксируется в ядерном веществе всех клеток матки, кроме эозинофильных. Связывающая система 8S—5S, по мнению автора, является основной системой, осуществляющей истинный эффект роста, индуцируемого эстрогенами.

Особенный интерес представляют исследования содержания в крови прогестерона. Освобождение его из тканей матки к началу родов является основным фактором растормаживания миоэлектрической и включения в цепь стимуляции сокращения мышечных клеток других биологически активных соединений. По данным Л. С. Персианинова и соавторов (1972), по мере развития родов уровень содержания прогестерона в крови закономерно снижается: в начале первого периода родов составляет 134 нг/мл, во втором периоде — 77 нг/мл и в третьем периоде — 59 нг/мл. Отмечается значительная вариабельность показателей у отдельных рожениц, хотя общая закономерность снижения содержания прогестерона в крови статистически достоверна. Авторы отмечают, что существует прямая закономерность между динамикой снижения содержания прогестерона в крови и раскрытием шейки матки. Чем быстрее период изгнания, тем ниже уровень прогестерона в крови. Высокие уровни прогестерона в крови выявлены у рожениц с длительным течением родов.

Следует отметить, что многие другие авторы не наблюдали столь выраженной закономерности в изменении содержания эстрогенов и прогестерона в динамике развития родов. Это можно объяснить использованием различных методик исследования, неодинаковыми временем забора крови в родах и количеством обследованных рожениц.

Необходимо учитывать, что содержание половых гормонов в крови зависит от активности метаболизма их в печени и уровня экскреции с мочой.

Является установленным, что с развитием беременности повышается экскреция с мочой эстрогенов и прегнандиола. Удельный вес активных фракций эстрогенов по отношению к эстриолу на 35—37-й неделе беременности составляет 10% (И. А. Сила, 1973). Особенный интерес представляют исследования экскреции эстрогенов в последние дни предродового периода. Мы (Н. С. Бакшеев, Г. К. Степанковская, 1972) изучали экскрецию фракций эстрогенов и прегнандиола в течение 7 дней до родов и в 1-е сутки родов. Установлено, что за 7—5 суток до родов с мочой выделяется 1883,81 мкг эстрогенов, из них эстриола — 38,2%, эстрона — 34,6%, эстрадиола — 27,2%. Коэффициент использования эстрогенов низкий (5,0) при высоком прегнандиоло-эстрогеновом индексе (0,12). За 4—3 суток до родов экскреция общих эстрогенов уменьшилась до 1206,5 мкг/сутки, удельный вес эстрона составил 43,4%, эстрадиола — 29,4%, эстриола — 27,3%. Несколько увеличилось использование эстрогенов — 4,3. Соотношение между прегнандиолом и эстрогенами не изменилось. За 1—2 суток до родов экскреция общих эстрогенов снизилась до 1146,8 мкг/сутки, значительно повысилось использование эстрогенов (индекс — 1,5) и увеличился показатель отношения прегнандиол/эстрогены (0,27). Удельный вес эстриола — 49,7%, эстрона — 28,9%, эстрадиола — 21,4%. В первом периоде родов экскреция общих эстрогенов увеличилась до 1855,52 мкг/сутки, значительно снизился индекс отношения прогестерон/эстрогены (0,04), высоким оставалось использование эстрогенов (1,5). Эстриол составлял 47,8%, эстрадиол — 29,3%, эстрон — 22,9%. Как видно из представленных данных, накануне родов значительно увеличивается освобождение организма беременных от эстриола и задерживаются в организме активные фракции гормона — эстрон и эстрадиол. В родах соотношение гормонов остается почти таким же, как и накануне родов, однако значительно возрастает выделение прегнандиола.

Очевидно, значительная часть гормонов включается в метаболические процессы в тканях матки, плода и плаценты, обеспечивая созревание плода и подготовку органов к родам. С наступлением родовой деятельности в крови рожениц повышается содержание активных фракций эстрогенов и снижается концентрация прогестерона (Л. С. Персианинов и соавт., 1972; И. В. Ильин и соавт., 1973; Agai и др., 1973; Klöck, Jung, 1973). Учитывая высокий показатель использования эстрогенов накануне родов и в родах, можно полагать, что в этот период эстрадиол и эстрон максимально фиксируются рецепторными белками матки и создают оптимальные условия для течения биохимических и биофизических процессов в тканях-мишенях.

Достоверно установлено, что чем больше содержание эстрогенов в крови (при нормальной реакции к ним органов-мишеней), тем интенсивнее реакция на их действие эффекторного органа. В родах, в частности, увеличивается сократительная деятельность матки и усиливаются биоэнергетические процессы. Уменьшение концентрации прогестерона в крови может являться косвенным признаком освобождения организма матери (плаценты, матки) от этого гормона и растормаживания моторной функции миометрия. Плод и плацента ответственны за синтез половых гормонов, а образование прогестерона находится в непосредственной и исключительной зависимости от плода. Следовательно, снижение уровня прогестерона в крови, а возможно и степень растормаживания функции миометрия в родах, может определяться или определяется состоянием эндокринной системы плода.

Если считать установленным, что восстановление сократительной функции матки ко времени родов зависит от снятия блокирующего эффекта прогестерона на фоне нарастания в миометрии и крови содержания эстрогенов, то дальнейшее превращение возникших сокращений в родовые схватки должно определяться влиянием других биологически активных соединений, специфически действующих на этот орган.

Кортикостероиды. Вопрос о роли кортикостероидов и АКТГ в динамике беременности и родов остается нерешенным, хотя некоторые данные представляют значительный интерес. Как показали экспериментальные исследования Liggins и соавторов (1967), разрушение гипофиза или гипоталамуса у животных ведет к увеличению срока беременности.

Стимуляция коры надпочечника плода АКТГ, а также введение плоду кортизона или синтетического глюкокортикоида дексаметазона ведет к преждевременным родам (Liggins, 1968, 1969). Это свидетельствует об участии этих гормонов в стимуляции сокращения матки. Если окситоцин недостаточно стимулирует роды, действие его можно усилить введением 50—100 мг кортизона. В 75% наблюдений было отмечено усиление сократительной реакции матки на окситоцин после предварительного введения кортизона (Zashtowia и Wisniewski, 1973). По сравнению с беременностью во время родов увеличивается концентрация 11-ОКС, в основном за счет ассоциированных форм гормонов (Э. В. Мукуцэ, Г. А. Паллади, 1973).

А. Н. Кудрин и соавторы (1973) предложили для возбуждения родов препарат ветразин (3,4-диметоксибензилгидразин) и утеротономоторное средство — зиланин (2,5-диметоксибензил-амин). Они оказывают эффект при полной блокаде α -адрено-

М-холино- и гистаминорецепторов. Ветразин усиливает сокращение, а зиланин — повышает тонус, не нарушая ритма сокращений. Эти данные показывают, что существуют вещества, которые могут вызывать сокращение при полной блокаде наиболее распространенной системы рецепторов мембран гладкомышечных клеток. В организме — это биологически активные соединения, вне его — фармакологические препараты.

При удалении плодов у крыс, мышей и обезьян плаценты рождаются в сроки, характерные для этих видов животных (Selye и соавт., 1935; Newton, 1938; Van Wagenen, Newton, 1943).

Смерть плода в поздние сроки беременности у женщин не вызывает торможения родовой деятельности. Следовательно, АКТГ надпочечников плода не играет существенной роли в развязывании родовой деятельности у женщин.

Окситоцин. До недавнего времени считали, что окситоцин является единственным гормоном, который стимулирует пусковой механизм родов и регулирует их течение. Так как эстрогены повышают эффект окситоцина, некоторые авторы (А. П. Николаев, 1940, и др.) полагали, что этот механизм определяется блокированием активности фермента. Однако позже было установлено, что активность окситоциназы крови до, во время и после родов мало изменяется (Varharr, 1968). Это вызывает сомнения в существенной роли этого фермента крови в регуляции уровня активного окситоцина (фиксированного в матке), обуславливающего развитие родовой деятельности.

Окситоцин синтезируется задней долей гипофиза, попадает в кровь и в цитоплазматических мембранах клеток матки фиксируется рецепторными белками. В крови рожениц выявлена ферментная система — окситоциназа, активность которой определяет концентрацию этого гормона. Согласно данным литературы, действие всех гормонов на клетку реализуется через $3', 5'$ -АМФ при непосредственном участии АТФ (источник энергии) и Ca^{2+} . Эффект окситоцина на миоэпителий матки может проявляться только при образовании комплексных связей его с белками мембран гладкомышечных клеток. Возможно, что разрушение активного окситоцина, фиксированного и расходующего в физиологических реакциях мышечных клеток, происходит непосредственно в этих же клетках. Окситоцин высвобождается гипофизом под действием эстрогенов, механических и болевых факторов (растяжение), а также, по-видимому, под влиянием других биологически активных веществ и афферентных эффектов стимуляции гипоталамо-нейрогипофизарной области.

Как мы уже отмечали выше, матка, лишенная эстрогенной стимуляции, остается инертной при действии окситоцина. Прогестерон угнетает влияние окситоцина. В динамике родов содержание окситоцина в крови должно увеличиваться, что обеспечивает оптимальные уровни фиксации его в матке.

Kumaresan и соавторы (1973) с помощью радиоиммунологического метода определяли уровень окситоцина в плазме крови во время беременности и родов у 285 женщин. Концентрация окситоцина в ранние сроки беременности (4 недели) составляла 66 ± 17 мкед/мл, а с 29-й недели до родов постепенно увеличивалась. К 40-й неделе она возросла до 165 ± 14 мкед/мл, а в родах — до 181 ± 10 мкед/мл. У 16 рожениц кровь исследовали за 10 мин до рождения плода; содержание окситоцина составляло 207 ± 30 мкед/мл. В крови пуповины его уровень был ниже показателей материнской крови. Эти данные не совпадают с результатами исследований Vorherr (1973). В крови беременных и рожениц с помощью биологического метода он не выявил отчетливо определяемых концентраций гормона (менее 1 мкед/мл), в то время как при родовызывании окситоцином его содержание составляло 10—30 мкед/мл. Автор приходит к парадоксальному выводу, что окситоцин не оказывает влияния на возникновение и поддержание родовой деятельности. Противоречивость данных, полученных этими авторами, по-видимому, связана с несовершенством методик количественного определения этого гормона. Это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований.

Усиление или торможение сокращения клеток осуществляется через систему рецепторов клеточных мембран; α -адрено-, М-холино-, серотонино- и гистаминорецепторы участвуют в стимуляции и обеспечении автоматизма этого процесса и тонического напряжения мышечных клеток, β -рецепторы тормозят их. Было обнаружено, что возбуждающее сокращение миометрия действие окситоцина может реализоваться при стимуляции α -адренорецепторов. При возбуждении β -адренорецепторов матки изадрином предупреждается и снимается эффект окситоцина. Действие метилэргометрина имеет аналогичный механизм (А. Н. Кудрин и соавт., 1973). Следовательно, первичное стимулирующее действие окситоцина оказывает на мембрану гладкомышечной клетки, в результате чего поляризация ее снижается до оптимальных пределов, обеспечивающих спонтанную возбудимость и сокращение. Эффект окситоцина уменьшается вследствие действия прогестерона, что, по мнению Csapo (1961), обусловлено связыванием Ca^{2+} прогестероном. Следовательно, и это биологическое соединение утеромоторного действия находится

в непосредственной зависимости от соотношения эстрогенов — прогестерона — Са.

Простагландины. В настоящее время выделено 4 группы простагландинов, их обозначают буквами Е, F, А, В. Простагландин F является аналогом простагландина Е. Оба эти соединения оказывают эффективное действие на тонус и моторную функцию беременной и небеременной матки *in vitro* и *in vivo*, а также гладких мышц других органов, кроме сосудов. Простагландины F вызывают вазодилатацию и снижают кровяное давление, за исключением простагландина F, который вызывает периферическую веноконстрикцию.

Простагландины оказывают физиологический эффект в очень малых концентрациях (*in vitro* — 0,01 нг/мл, а *in vivo* — 10 нг/кг), вырабатываются многими тканями, вследствие чего их относят к клеточным гормонам. При внутривенном введении простагландинов F и Е регистрируются регулярные сокращения матки, что указывает на возможность преодоления инертности миометрия женщин в различные сроки беременности. При капельном введении простагландина беременным женщинам с целью возбуждения родовой деятельности через определенное время (не менее 15—20 мин), гладкомышечные клетки приобретают способность к спонтанной возбудимости сокращения.

С наступлением спонтанной родовой деятельности в крови появляется простагландин F_{2α}, концентрация его увеличивается с приближением родов. Простагландины Е₁ и Е₂ в 10 раз активнее вызывают роды, чем простагландин F_{2α}. Их доза для возбуждения родовой деятельности в конце беременности составляет 0,25—0,5 нг/мл, а простагландина F_{2α} — в 10 раз больше. Установлена четкая корреляция между концентрацией простагландинов в крови матери и сокращением матки. Концентрация простагландинов повышается непосредственно перед схваткой, достигает высшего предела во время схватки и уменьшается после нее; в период между схватками простагландины не обнаруживаются (Karim, 1968). Высокое содержание простагландинов определяется в околоплодных водах только в процессе родовой деятельности. Аналогичные данные получены нами при исследовании серотонина.

Простагландины используют в клинике для возбуждения и усиления родовой деятельности (Karim, 1968; Bygdeman и др., 1968, 1970; Emberey, Morrison, 1968; Emberey, 1969). В настоящее время имеется большое количество сообщений¹ об успеш-

¹ Материалы VII Международного Конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973.

ном применении с этой целью простагландинов Е и F, что указывает на важную роль этих гормонов в развитии и стимуляции родовой деятельности. Простагландины в большей мере снимают инертность матки беременных при возбуждении сокращений, чем окситоцин, и в такой же степени, как окситоцин, усиливают возникшие сокращения матки.

Из представленных данных видно, что не один гормон, как полагали до недавнего времени (окситоцин), а два (окситоцин и простагландины) стимулируют пусковой механизм родовой деятельности. Они изменяют функцию цитоплазматических мембран гладкомышечных клеток, потенциалы действия и влияют на саморегулирующую систему сокращения. Вне беременности механизм действия простагландинов объясняют его лютеолитическими свойствами (Pharris, 1968, 1969), что подтверждается морфофизиологическими исследованиями (Oshima и соавт., 1973).

Higashi и Kato (1973) считают, что простагландины действуют на прогестерон и ослабляют его влияние на течение беременности. Окситоцин способствует транспорту Са через цитоплазматическую мембрану гладкомышечных клеток, где он соединяется с тропонином (компонентом актомиозина) и вызывает сокращение. По их мнению, простагландины, являясь антагонистом прогестерона, растормаживают моторную функцию гладкомышечных клеток при беременности, а окситоцин усиливает возникшее сокращение. Если считать подобный механизм достоверным, то трудно объяснить, почему до начала схваток простагландины отсутствуют в крови, околоплодной жидкости и миометрии. Содержание этого препарата определяется только с момента возникших сокращений миометрия.

Механизм действия простагландинов на контрактильную структуру мышечных клеток матки еще не выяснен, существуют лишь отдельные предположения и недостаточно обоснованные теории, что диктует необходимость дальнейших углубленных исследований. Можно утверждать, что простагландины Е и F являются важными и, вероятно, основными гормонами, которые разрушают прогестероновый блок мышечных клеток, растормаживают естественную моторную функцию их и определяют начало родов. Возможно, что синтез критических для прогестеронолитического действия уровней простагландинов зависит от плода или плаценты, или, что более вероятно, физиологического состояния фетоплацентарного комплекса.

Катехоламины. Несмотря на противоречивость результатов исследований действия адреналина и норадреналина на сократительную деятельность матки человека и животных их участие

в этих процессах не вызывает сомнения. Адренергическая иннервация в матке обеспечивает кровоток и сосудистый тонус, возбудимость и некоторые виды метаболизма, по-видимому, в меньшей мере во время беременности и в большей — в процессе развития родов.

Мы определяли содержание катехоламинов в ткани матки небеременных женщин и рожениц. Концентрация катехоламинов в миометрии небеременных женщин составляла 7,5—23,5 мкг%. Средний показатель для 12 исследований был равен 12,6 мкг%, из них адреналина — 4,0 мкг% и норадреналина — 8,6 мкг%; соотношение норадреналина и адреналина составляло 2,1. В миометрии беременных женщин содержание катехоламинов было значительно больше. При беременности 10 недель в теле матки выявлено 50,5 мкг% катехоламинов; норадреналина — 32 мкг% и адреналина 18,5 мкг%. В родах общее содержание катехоламинов составляет в среднем 31,3 мкг% (14 исследований), из них норадреналина — 19 мкг% и адреналина — 12,3%; соотношение норадреналина и адреналина — 1,5. Повышение концентрации катехоламинов ко времени родов может оказывать влияние не только на усиление метаболизма, но и на возбудимость α -рецепторов миометрия.

В литературе имеются данные о стимуляции накопления катехоламинов в матке под действием эстрогенов (Sjöberg, 1968). Во время беременности увеличивается способность клеточных белков миометрия к связыванию катехоламинов, что может указывать на их участие в обеспечении физиологических процессов в матке в динамике развития беременности и в процессе родов. Норадреналин синтезируется в матке, а адреналин фиксируется ее клетками из внеорганных источников поступления.

Можно предполагать, что норадреналин возбуждает α -адренорецепторы мембран клеток миометрия, повышает чувствительность гладкомышечной клетки к другим веществам, оказывающим гормональное и медиаторное действие (окситоцин, простагландин, серотонин). Уменьшение содержания адреналина при относительном повышении концентрации норадреналина в матке в родах вызывает изменение функции адренорецепторов (возбуждение α -адренорецепторов и угнетение β -адренорецепторов), энергетического обмена в системе адениловых нуклеотидов, один из которых (3', 5'-АМФ) непосредственно участвует в регуляции сокращения миометрия. Гипо- и гиперфункция адреналовой системы существенно не влияет на возникновение и течение родовой деятельности. Попытки блокады β -адренорецепторов или возбуждения α -адренорецепторов (введением лекарственных веществ) с целью возбуждения или усиления родовой деятельности

сти успеха не имели. Возникающие в таких случаях фармакодинамические эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и некоторых органов могут неблагоприятно сказываться на течении родового процесса. Попытки воздействовать катехоламинами на сокращение матки в родах или с целью родовозбуждения также были безуспешными; они оказывали неблагоприятное влияние на другие гладкомышечные системы в родах.

Мы определяли концентрацию катехоламинов в ворсинчатом хорионе в ранние сроки беременности (до 11 недель) и в зрелой плаценте, получаемой после нормальных родов. В ранние сроки беременности хорион исследовали у 31 женщины, а зрелую плаценту в родах — у 15 рожениц. В хорионе женщин до 11 недель беременности мы не обнаружили существенного различия в содержании катехоламинов в зависимости от срока. При беременности 7—8 недель среднее содержание катехоламинов составляло 5,3 мкг/100 г ткани, адреналина — 2,2 и норадреналина — 3,1 мкг. При беременности 9—10 недель — 5,1 мкг/100 г ткани, адреналина — 2,1, норадреналина — 3,0; при беременности 11 недель — 4,5 мкг/100 г ткани. Следует отметить, что экскреция катехоламинов в эти сроки во много раз превышала их содержание в плаценте. При беременности 6—7 недель экскреция катехоламинов составляла 42,4 мкг%, 12—15 недель — 32 мкг%, 35—40 недель — 22,2 мкг%. Эти данные косвенно указывают на значительное усиление функции надпочечника и симпатического отдела нервной системы. Возможно, что некоторые ткани приобретают способность к фиксации гормона (область перешейка матки). Плацента при доношенной беременности и хорион в ранние сроки беременности лишены этих свойств вследствие особенностей метаболизма и отсутствия нервных структур.

Серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ). Матка и другие органы половой системы способны к накоплению значительных количеств серотонина (Н. С. Бакшеев, 1966, 1970; Fahim, 1966). Этот процесс связан с высокой активностью 5-окситриптофандекарбоксилазы и низкой активностью моноаминоксидазы — фермента, разрушающего серотонин.

При введении 5-НТ в просвет матки возникает активная гиперемия, отек ткани, стимуляция митоза гладкомышечных клеток, что напоминает действие эстрогенов (Spaziani, 1963). Серотонин снимает утомление гладкомышечных клеток и восстанавливает их нормальную функцию, усиливает ослабленные родовые схватки; введение его на фоне возникшей возбудимости матки вызывает развитие родовой деятельности (Н. С. Бакшеев, 1966; М. М. Громаковская, 1967). В динамике развития

беременности повышенное содержание амина отмечается в крови и мышце матки (Н. С. Бакшеев, 1973).

Накопление серотонина в венозной крови матери, матке и плаценте характеризуется общими закономерностями. Родовой процесс возникал и развивался при высоких уровнях его во всех средах, которые мы исследовали.

В околоплодной среде до возникновения родовой деятельности серотонин отсутствовал. С наступлением родов его содержание достигало 50,1 нг/мл, а в период изгнания — 122,1 нг/мл (это наивысший средний показатель содержания 5-НТ в тканях и биологических средах, участвующих в развитии родовой деятельности). Результаты наших клинических наблюдений позволяют предполагать, что накопление серотонина в околоплодной среде является одним из путей стимуляции сократительной функции мышечных клеток.

Наш многолетний опыт применения серотонина для родовозбуждения в различные сроки беременности дает основание считать, что в конце беременности при достаточной возбудимости матки внутривенное введение его в дозах 50—75 гамм/ (мл·мин) вызывает координированную родовую деятельность. Однако после прекращения введения препарата (25—30 мг) у некоторых рожениц сокращения матки ослабевают и необходимо дальнейшее введение других утеромоторных средств (окситоцин, пахикарпин). При предварительном введении беременным женщинам эстрогенов (эстрадиол-дипропионат) и внутривенно Са, гала-скорбина, кобальтосодержащих препаратов можно преодолеть инертность матки и вызвать родовую деятельность, которая по характеру не отличается от спонтанно возникших родов.

Наши экспериментальные и клинические исследования позволяют сделать заключение, что участие серотонина в развязывании родов несомненно. Препарат потенцирует действие эстрогенов на мышечные клетки, возможно, ускоряя освобождение из рецепторных белков прогестерона, влияет на перераспределение и фиксацию Ca^{2+} в митохондриях и актомиозиновом комплексе, в результате чего более чем в 2 раза увеличивается длительность сокращения и генерации потенциалов действия клеток миометрия в бескальциевом растворе. Родовозбуждение и стимуляция родовых сокращений матки серотином более эффективна при одновременном введении амина и солей Са. Серотонин участвует также в энергетическом обмене миометрия, что является одним из основных факторов, обеспечивающих нормальную функцию матки в родах.

И. В. Дуда и соавторы (1973) в эксперименте на изолированных рогах матки крыс установили, что блокирование моно-

аминоксидазы и празилом усиливает сокращение миометрия, вызванное серотонином. Норадrenalин в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ — 10^{-5} г/мл снижает моторную активность матки на фоне сокращений, вызванных или усиленных серотонином. Блокада β -адренорецепторов пропранололом подавляет этот эффект норадrenalина и усиливает действие серотонина и празида, что подтверждает клинические наблюдения о стимуляции амином сокращений матки. Серотонин тормозит активность сывороточной холинэстеразы, а ацетилхолин стимулирует физиологический эффект его (Wolley, 1958) и способствует высвобождению гистамина из клеточных структур (Feldberg, Smith, 1953; Bunag, Walaszek, 1962, и др.). В связи с большой вариабельностью изменений концентраций дать исчерпывающую оценку возможным эффектам комплексного действия серотонина на матку в целом или на ее клеточные структуры не представляется возможным.

Ацетилхолин. В крови циркулирует свободный и связанный (немедиаторный) ацетилхолин. Свободный ацетилхолин оказывает специфическое влияние на сосудистую систему, сердце, и, по-видимому, на многие другие органы. Немедиаторный ацетилхолин оказывает влияние на некоторые метаболические процессы в клетках и органах, в основном действуя на уровне митохондрий (Л. М. Вдовиченко, 1966). К концу беременности и в родах одновременно увеличивается содержание ацетилхолина и повышается активность истинной холинэстеразы крови (Л. В. Тимошенко, 1963; Г. К. Степанковская, 1965; А. А. Лебедев и соавт., 1973; Л. Г. Сотникова и соавт., 1973, и др.). Являясь медиатором парасимпатической нервной системы этот препарат должен осуществлять передачу стимула с синапса на цитоплазматическую мембрану.

Проведенные нами нейрогистологические исследования матки человека в родах дают основание считать, что миометрий ко времени родов теряет значительную часть нервных структур, оставшиеся структуры могут обеспечивать только небольшие участки мышечных клеток непосредственным контактом с синапсами.

Если стимул к сокращению мышечных клеток передается через синапсы медиаторным ацетилхолином, тогда сокращение тела матки происходит одновременно и быстро. Возбуждение сначала возникает в одном из углов матки, затем распространяется книзу. Следовательно, холинергическая иннервация в нижележащих отделах матки отсутствует или проявляется последовательной передачей импульса.

Bartre и Aronson (1973) полагают, что возбуждающее действие ацетилхолина на деполяризованные клетки миометрия *in vitro*

обусловлено увеличением проницаемости мембран для ионов Ca^{2+} или мобилизацией связанного Ca^{2+} из запасов клетки. По их данным, Ca в цитоплазме прочно связан вне митохондрий и микросом. Если это так, то биостимуляторы сокращения мышечной клетки матки (простагландины, серотонин и, по-видимому, окситоцин), оказывающие эффекты через систему адениловых нуклеотидов или Ca , должны вступать в конкурентные отношения с ацетилхолином из-за Ca .

В целостном организме отмечается комплексное действие большого количества биостимуляторов с физиологически изменяющимся соотношением концентраций и свойств эффекторного органа. Игнорирование этого часто приводит к необоснованности выводов, полученных на основании клинико-лабораторного анализа показателей этих веществ в динамике родов. В связи с этим следует отметить, что эксперименты с одним биогенным стимулятором, проведенные *in vivo* и даже *in vitro*, позволяют установить действие его на некоторые свойства клеток.

Хотя в эксперименте на животных ацетилхолин ускорял проведение возбуждения по матке, применение его в клинике с целью возбуждения и усиления родовой деятельности оказалось неэффективным.

Гистамин. Синтезируемый в тканях гистамин весь не используется, а фиксируется в базофильных гранулах мастоцитов. В этих гранулах также сосредоточивается серотонин и гепарин. Освобождение гистамина из гранул происходит под действием триптамина, адреналина, серотонина, эстрадиола (Honard, 1963). Медиаторы нервных импульсов сокращения матки оказывают влияние на освобождение фармакологически активного гистамина, который и включается в систему гуморальных факторов регуляции физиологических функций. С γ -глобулинами сыворотки крови гистамин образует неустойчивые комплексы, реакцию тормозят сывороточные альбумины, она регулируется нейрогормональной системой.

Дезаминирование свободного гистамина происходит под действием фермента гистаминазы. В динамике беременности у женщин отмечено значительное накопление этого фермента; к 6—7-му месяцу беременности количество его в крови увеличивается в 400—1000 раз, а затем в первые 3 дня послеродового периода — снижается (Tabor, 1954; Kobayashi, 1963). Увеличение содержания фермента, разрушающего гистамин в крови во время беременности, является благоприятным фактором, обеспечивающим снижение тонуса матки и более свободное увеличение ее полости.

Влияние гистамина на различные органы и функциональные системы организма, в том числе и матку, изучали многие исследователи. В. И. Грищенко (1973) отметил, что в динамике беременности увеличивается содержание в крови гистамина и гистаминазы, ацетилхолина и холинэстеразы, брадикининогена. В родах возрастает содержание гистамина и активность гистаминазы. И. Н. Рудык (1972), И. И. Гарбуз (1972) выявили повышение концентрации гистамина в венозной крови в динамике родов.

По данным С. И. Фофанова и соавторов (1973), уровни гистамина и активность гистаминазы в плаценте выше, чем в крови. При гипертонусе матки в родах более высокое содержание гистамина отмечается в крови матери и плода. При слабости родов гистамин отсутствует в крови рожениц.

Проявление токсикоза в поздние сроки беременности может быть связано с действием гистамина. Роль его при нормальном развитии родовой деятельности еще не изучена. В опытах *in vitro* гистамин повышал тонус мышечных отрезков матки и кишечника животных и ускорял ритм их сокращений. Возможно, что гистамин вызывает повышение тонуса при беременности, однако в развязывании родов, он, вероятно, не принимает участия.

Кинины. К ним относятся брадикинин, каллидин, метионил, лизил-брадикинин и некоторые другие полипептиды. Они синтезируются в организме из кининогена, который входит в состав тканей и крови.

Экспериментальные исследования Konzet и Stürmer (1961), Stürmer и Berde (1963) показали, что в отношении одних и тех же тест-объектов активность брадикинина выше, чем каллидина. Брадикинин вызывает сокращение матки крысы *in vitro* в концентрации $3 \cdot 10^{-11}$ г/мл, а каллидин — в дозе на 40% ниже этой. С наступлением родов уровень кининогена значительно снижается, минимальное содержание его отмечается в конце второго периода родов. Это свидетельствует о значительном повышении синтеза кининов в процессе родов (Diniz, Carvalhol, 1963; Periti, Gasparri, 1968).

Регуляция уровня кининов в крови и тканях определяется общей ВАЕЕ-эстеразной и кининазной активностью сыворотки крови, от степени которой зависит синтез фермента карбоксипептидазы-N, разрушающего их. Н. В. Беляков и Т. А. Старостина (1973) обнаружили, что ВАЕЕ-эстеразная активность резко повышается, это сопровождается увеличением содержания кининов во многих органах и биологических средах. Однако в связи со значительным повышением содержания карбоксипеп-

тидазы уровень кининов остается в пределах физиологических норм, обеспечивающих гомеостазис.

Плазменные кинины и калликреин усиливают сокращение миометрия *in vitro*. Активация кининообразующей системы в родах может служить одним из факторов стимуляции сократительной функции матки (Malofiew, 1973), однако механизм этой стимуляции не изучен.

Т. А. Старостина (1973) отметила, что при слабости родовой деятельности уменьшается содержание ацетилхолина в крови и миометрии, снижается киниогенная и кининная активность сыворотки крови. Кроме того, уменьшается выделение ацетилхолина из его связанных форм и синтез норадреналина и кининов, что указывает на нарушение обмена биологически активных соединений при данной патологии.

Кинины и калликреины, очевидно, являются одним из звеньев гуморальной системы регуляции некоторых функций организма в родах. Они могут обеспечивать стимуляцию дыхания и кровообращения, а также кровоток в сосудах матки (Dolezal, 1973).

Б. Ф. Змановский (1973) провел реогистрографическое исследование кровообращения в матке и установил следующее. Перед началом родовой деятельности в сосудах матки возникают циркуляторные изменения, снижается кровенаполнение, отмечается неустойчивость и повышение сосудистого тонуса. Это может быть связано с возникновением сокращений в этом отделе матки. Циркуляторные изменения в других сегментах матки наблюдаются в середине периода раскрытия шейки. В конце первого и во втором периоде родов повышается тонус сосудов, затрудняются приток и отток крови. При аномалии родовой деятельности сегментарные изменения кровотока и тонуса сосудов отсутствуют.

Регуляция кровотока в матке и его роль в развитии и течении родовой деятельности изучены крайне недостаточно. Можно предполагать, что сосуды матки, развившиеся в основном во время беременности, должны иметь собственную систему регуляции, которая обеспечивает кровоток в этот период и в родах.

Ко времени родов, изменяя давление в сосудах матки с помощью барорецепторов, можно оказывать влияние и на стимуляцию сократительной функции матки. Это произойдет в том случае, если кинины, высвобождаясь из связанного состояния, будут действовать на капиллярный кровоток, облегчая кровообращение в целом органе. Имеются попытки связать сокращение мышц с уровнями кининогена плазмы. Dinitz и Karvalhal (1963) обнаружили, что при физических нагрузках содержание

кининогена снижается на 25%. Эти данные могут подтверждать предположение Lewis (1960) о том, что активная гиперемия работающей скелетной мышцы есть следствие действия брадикинина. Berde (1961) в экспериментах *in vivo* установил, что брадикинин не вызывает сокращения матки и не оказывает влияния на функцию миометрия в родах.

Таким образом, нельзя утверждать, что кинины оказывают специфическое влияние на развязывание и стимуляцию родов. Однако можно считать, что некоторые физиологические эффекты их общего действия могут косвенно, изменяя кровообращение и проницаемость, влиять на функцию матки.

Роль нервной системы

Не вызывает сомнения участие в родовозбуждении и сократительной функции матки вегетативной нервной системы. Мы обнаружили, что во время беременности значительно увеличиваются нервные структуры всех видов и гипертрофируются основные проводники. Ко времени родов большая часть нервных образований матки разрушается, однако во всех отделах матки есть нервные стволы и рецепторы. Некоторые авторы считают, что с наступлением беременности подавляется холинергическая иннервация, вследствие чего усиливается физиологический покой матки (Nakanishi, Wud, 1971). Было также отмечено, что в динамике беременности значительно повышается возбудимость β -рецепторов адренергических нервов и подавляется действие адреналина. Полагают, что это изменение функции β -рецепторов обуславливают определенные уровни прогестерона. Относительное снижение содержания в крови прогестерона ко времени родов и в динамике их развития уменьшает, а затем полностью снимает ингибиторное действие адренергических нервов. Это сопровождается усилением функции α -рецепторов, ответственных за процессы возбуждения клеточных структур. Klöck и Jung (1973) изучали реакцию α - и β -адренорецепторов миометрия на введение эстрадиола и прогестерона. Авторы установили, что норэпинефрин (β -стимулятор) стимулирует активность матки кастрированных животных, предварительно получавших эстрадиол и 50 мг прогестерона, т. е. действует как α -стимулятор, и угнетает сокращение миометрия у животных, которым вводили эстрадиол и 500 мг прогестерона, т. е. действует преимущественно как β -стимулятор. Другой β -стимулятор эпинефрин угнетает сокращение миометрия в обеих группах, этот эффект зависит от уровня предварительной эстрогенной терапии. На фоне

высокого уровня эстрогенов и прогестерона (поздние сроки беременности) норэпинефрин и эпинефрин действуют как α -стимуляторы. В экспериментах *in vivo* (крысы) эстрогены сенситилизовали α -рецепторы, а большие дозы прогестерона усиливали функцию β -рецепторов, тормозящих сокращение.

Л. Т. Волкова (1973) установила закономерную связь между метаболизмом половых гормонов и нарушениями функции вегетативной нервной системы (биологические и биохимические методы). Она отметила, что нарушение сократительной активности матки зависит не только от состояния эндогенных стимуляторов ее, но и от факторов, блокирующих спонтанную активность. Наиболее важную роль в этих процессах, по данным автора, играет симпатическая нервная система и прогестерон. У женщин с парасимпатической гиперреактивностью и недостаточно развитой симпато-адреналовой системой гипоестрогения сочетается с усиленным метаболизмом прогестерона, что сопровождается преждевременным повышением контрактильности матки, а у лиц с повышенной функцией симпатической нервной системы — с замедленным метаболизмом прогестерона, что приводит к перенашиванию беременности и аномалии родовых сил.

Серотонин оказывает стимулирующее влияние на рецепторы миометрии к веществам нейромедиаторного действия и биогенным аминам (Г. А. Чернов, А. А. Липац, 1962; Л. С. Бассалык, Д. В. Колесов, 1968). Адренергический нерв, подходящий к матке, может создавать спинальную рефлекторную дугу, вследствие чего расширение шейки матки может стимулировать сокращение ее (Sala и соавт., 1970). Есть основание считать, что адренергическая иннервация повышает чувствительность миометрии к окситоцину, серотонину, а возможно, и к простагландину $F_{2\alpha}$, а также влияет на кровоток в маточных сосудах. Уменьшение кровотока стимулирует начало родов (Greiss, Gobble, 1967; Brotanek и соавт., 1969; Russe и Marshall, 1970). Однако следует отметить, что денервированная матка у животных функционирует относительно нормально в родах, спинальные параличи всех уровней не оказывают особого влияния на течение родов у человека. Матка человека и животных *in vitro* способна реагировать на препараты утеротомоторного действия и сохранять длительное время исходный ритм и силу сокращений. Вероятно, действие некоторых описанных выше механизмов на развитие и течение родов у человека проявляется лишь в комплексе с другими факторами. При отсутствии указанных выше звеньев стимуляции сокращений матки эту функцию обеспечивают другие (дублирующие) системы регуляции сокращения.

Матка связана нервными проводниками с вегетативными и соматическими центрами головного мозга. Соматические нервы матки, по-видимому, не только передают болевую информацию, но и при определенных условиях усиливают или тормозят сократительную деятельность матки.

Механическое растяжение тканей шейки матки и влагалища усиливает сокращение. В связи с этим напряжение плодного пузыря в области цервикального канала и прохождение подлежащей части через эти отделы половых органов стимулирует сокращение миометрия. Механизм стимуляции может включать воздействие через механорецепторы матки на гипоталамус по проводящим путям спинного мозга (Abraham и соавт., 1964), в частности активизировать нейроны в паравентрикулярных ядрах, контролирующих освобождение окситоцина из задней доли гипофиза (Brooks, 1966).

Растяжение миометрия (матка крыс) изменяет биоэлектрическую и сократительную способность мышечных клеток. Быстрое растяжение, обусловленное давлением, вызывает потенциалы действия. Вызванная биоэлектрическая активность сопровождается в 60% случаев местным сокращением, а в 40% распространяется по типу водителя ритма. Поскольку вся мышца растягивается и активность водителя ритма уменьшается, способность к распространению сниженной активности несколько увеличивается. Биоэлектрическая регистрация потенциалов действия показала, что деполяризация клеточной мембраны происходит при местном и общем растяжении миометрия; изменений частоты потенциалов действия не наблюдается, число пиков в результате вызванной активности увеличивается при растяжении всей мышцы (Laudanski, Kostrzewska, 1973).

Некоторые авторы имеют другую точку зрения на механизм возбуждающего действия растяжения.

Как показали исследования Zinkko и соавторов (1973), увеличение объема матки (амниотическую полость заполняли декстраном или гипертоническим раствором) сопровождается пропорциональным падением уровня прогестерона в плазме. Следовательно, механическое растяжение миометрия стимулирует мышечные клетки к сокращению в результате торможения синтеза прогестерона плацентой.

Растяжение матки, превышающее ее физиологические пределы (наблюдается при многоводии, многоплодии, крупном плоде), увеличивает возможность преждевременного развития родовой деятельности. Это указывает на роль фактора растяжения в процессах возбуждения миометрия. Экспериментально установлено, что умеренное растяжение полосы миометрия увеличи-

вает количество потенциалов действия и механическую активность (Р. С. Орлов, 1971). Феномен умеренного растяжения матки используется в клинике для прерывания беременности в сроки 16—24 недели. В частности, методом экстраовулярного введения раствора (из расчета 120—150 мл на каждые 4 недели беременности) вызывают аборт. Некоторые полагают, что отслойка оболочек раствором, инструментом или пальцем сопряжена с высвобождением из эмбриональных внезародышевых тканей простагландина $F_2\alpha$, который и оказывает непосредственное влияние на сокращение матки. Уменьшение объема матки, когда отходят воды, может иметь такой же механизм родовозбуждения. Чтобы дать объективную оценку этим данным, необходимо учесть следующее. При перерыве спинальных и вегетативных афферентных путей передачи информации реакция матки на указанные выше стимулы сохраняется, это не тормозит роды. Торможение течения родов в остром опыте у кроликов после перерезки спинного мозга (Beuer, Mena, 1970) скорее свидетельствует о влиянии самой травмы (болевого факторе), чем о нарушении осуществляемой по спинальным проводящим путям рефлекторной регуляции сокращений миометрия в родах. Спинальные параличи у женщин не препятствуют возникновению беременности и родам, которые у них проходят безболезненно и быстро. Следовательно, и эти пути стимуляции сокращений матки могут усиливать родовую деятельность, но мало вероятно, что они имеют значение самостоятельного фактора.

Только длительно действующий механический раздражитель или сверхсильный при однократном действии (случайные однократные удары в области матки профессионального или бытового характера) может вызвать развитие родовой деятельности, оказывать влияние на гуморальные факторы. Хронически действующие в предродовом и родовом периоде механические факторы (вибрация, движение плода, уменьшение объема матки и др.) могут иметь вспомогательное значение; их отсутствие не останавливает, а часто и существенно не влияет на течение родов.

Головной мозг осуществляет интеграцию функций целостного организма, обеспечивая сохранение его реакций и адаптационных механизмов на внешние и внутренние воздействия на определенном физиологическом уровне. Основная часть координационных центров внутренних органов находится вне коры головного мозга. Частичное или полное удаление или разрушение коры опухолями существенно не сказывается на течении беременности и родах. Однако это не говорит о том, что кора го-

лового мозга у человека не оказывает влияние на родовой процесс и соматические, в том числе трофические, функции.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о важной роли центральной нервной системы в регуляции беременности и родового акта. Тяжелые нервно-психические перенапряжения могут вызвать роды в различные сроки беременности, а также затормозить и даже полностью прекратить их, если по времени эти оба процесса совпадают. В настоящее время мы не располагаем достоверными данными о механизмах влияния экстремальных нервно-психических состояний на развитие родовой деятельности. Однако известно, что роды, вызванные при этих ситуациях, обеспечиваются теми же гуморальными звеньями регуляции, которые выявлены при течении нормальных родов. Это указывает на возможность возникновения и нормального течения родов при отсутствии предварительной готовности матки, плода и функциональных систем беременной к этому процессу. Перестройка организма матери в этом направлении происходит быстро, нередко в течение нескольких часов или суток. Роды, вызванные экстремальными факторами, во много раз чаще протекают как патологические, что все же подтверждает участие плода и организма матери в целом в процессах длительной подготовки отдельных звеньев пусковых и регуляторных механизмов.

Наблюдения над млекопитающими показывают, что роды обычно происходят в спокойной обстановке, животное выбирает место, где нет внешних раздражителей. Незнакомая, раздражающая обстановка влияет на начало и продолжительность родов у мышей и, по-видимому, многих других видов животных, повышает смертность потомства (Newton с соавт., 1968). У обезьян роды обычно начинаются и заканчиваются ночью. Если в течение ночи роды не заканчиваются, с наступлением дня родовая деятельность прекращается и возобновляется в ночное время.

Большинство родов у женщин происходит ночью, на фоне значительного снижения объема и интенсивности восприятия потока внешних раздражителей. Беременность создает доминантный очаг в коре головного мозга, наличие которого облегчает обеспечение координации функции всех органов у функциональных систем — оптимальных условий для развития зародыша.

С помощью электрофизиологических исследований установлено, что нормальный родовой акт характеризуется вовлечением в доминантный процесс всей коры головного мозга, значительным увеличением межполушарных связей, облегчающих координацию соматических функций. Однако нет убедительных данных

о том, что кора головного мозга или подкорковые структуры вегетативных центров ответственны за пусковой механизм родов.

Процессы, происходящие на различных уровнях нервной системы, находятся в динамической зависимости от гуморальных влияний фетоплацентарного комплекса и потока информации, поступающей от матки по проводящим путям соматической и вегетативной нервной системы.

Сокращения клеток миометрия в пубертатном периоде (в более ранние периоды матка находится в состоянии физиологического покоя) и при различных физиологических состояниях в генеративном периоде зависят от содержания и соотношения половых гормонов — эстрогенов и прогестерона. Если гладкомышечные клетки матки лишаются влияния половых гормонов, они становятся инертными и теряют способность реагировать на другие биологически активные вещества и фармакологические препараты утеротонического действия. Моторная инертность гладкомышечных клеток в динамике развития беременности и наступление родовой деятельности также находятся в прямой зависимости от гормонов фетоплацентарного комплекса — эстрогенов и прогестерона.

Процесс развязывания и дальнейшего развития родов можно представить в виде последовательного включения следующих этапов. Родовой акт наследственно детерминирован и обусловлен генетическим аппаратом женского организма и плода, при нормальном течении всегда проявляется определенным комплексом реакций матки и функциональных систем роженицы. Началу возникновения родов предшествует снятие физиологического прогестеронового блока сократительной функции гладкомышечных клеток. Этот процесс постепенный, начинается за несколько дней (2—12 дней) до начала родов. Сущность его сводится к освобождению рецепторных белков от прогестерона, который, вероятно, блокирует Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме, в связи с чем и не происходит взаимодействие Ca^{2+} с сократительными белками (Ebashi, 1961). Одновременно увеличивается концентрация в рецепторных белках активных фракций эстрогенов и повышается сенсibilизация реактивных структур к действию биологически активных соединений. Тотальное сокращение всех гладкомышечных клеток или большей их части (родовая схватка) возникает тогда, когда соотношение между эстрогенами и прогестероном достигнет оптимального уровня, обеспечивающего автоматизм самовозбуждения, синхронность сокращения клеток, высокую степень координации реакций на вещества утеротонического действия.

Развитие возникшей нормальной родовой деятельности и ее поэтапная регуляция включают большое количество нейро-гормональных факторов, от которых зависят различные звенья этого процесса: релаксация мышечных структур шейки матки, оптимальный уровень энергетического обмена в матке и других органах материнского организма.

Результаты многочисленных исследований позволили разработать различные схемы возбуждения, усиления и регуляции сокращения матки. Эффект этих методов тем выше, чем в большей степени учитываются общие закономерности развития родового процесса и особенности функций организма каждой роженицы. Дальнейшее изучение этого сложного биологического процесса крайне актуально.

Биохимические изменения в миометрии и некоторых жидких средах

В настоящее время окончательно еще не выяснены биохимические и физиологические особенности сократительной функции матки человека и животных. Попытки перенести данные, полученные при изучении скелетных мышц, на миометрий оказались несостоятельными, так как функция матки имеет иные механизмы регуляции биохимических процессов. Биохимические исследования матки человека и животных хотя и не исчерпывают всех изменений в динамике беременности, родов, однако дают некоторые основания для создания представления о функциональных особенностях этого органа.

Мы исследовали ткань матки (тело), полученную при операциях по поводу фибромиом (надвлагалищная ампутация) и прервавшейся трубной беременности (иссекался угол матки), перфорациях матки во время аборта и кесаревом сечении в различные сроки беременности и родах¹. Часть исследований провели на небеременных и беременных кроликах, сроки беременности были точно установлены.

Белки миометрия. Во время беременности повышается гидрофильность всех тканей, в большей мере — тканей половых органов. Увеличивается содержание плазмы крови и межклеточной воды в тканях матки, вследствие чего общее содержание белка на сырой вес ткани несколько уменьшается. Более высокие

¹ В этом разделе приведены также данные исследований В. В. Андрашко, Е. Т. Михайленко, А. П. Яковенко, И. Я. Геревич, В. И. Гуштан и материалы совместных исследований с сотрудниками института биохимии АН УССР (М. Д. Курский и др.).

Таблица 5

Фракционный состав белков миометрия небеременных женщин
в процессе развития беременности и в родах
(в мг азота на 1 г свежей ткани)

Сроки беременности (недели)	Статистиче- ский показа- тель	Азот						стро- мы
		общий	небелко- вый	сарко- плазма- тических белков	миофибриллярных			
					всего	акто- мио- зин	фрак- ция	
Небеременные	М	31,8	3,56	7,66	4,96	1,27	3,69	15,21
	±m	0,38	0,09	0,23	0,23	0,04	0,08	0,3
12—13	М	32,58	3,61	8,48	4,86	1,42	3,44	15,63
	±m	0,40	0,35	0,60	0,45	0,10	0,25	0,25
16—18	М	30,76	3,90	9,27	4,51	1,59	2,92	13,03
	±m	0,75	—	0,27	0,38	0,04	0,40	0,70
21—22	М	29,92	3,84	10,80	4,22	1,71	2,51	11,06
26—27	М	29,12	3,60	10,40	4,86	1,72	3,14	9,86
32—34	М	29,08	3,81	10,53	5,05	1,80	3,25	9,66
	±m	0,60	0,20	0,50	0,30	0,10	0,25	0,70
36—37	М	29,00	3,66	10,26	5,11	1,85	3,26	10,21
	±m	0,70	0,20	0,60	0,30	0,20	0,15	0,50
40	М	29,07	3,70	10,88	5,09	1,95	3,04	9,40
(роды)	±m	0,74	0,43	0,51	0,07	0,06	0,15	0,63

концентрации воды в тканях матки указывают на значительную интенсивность метаболизма ее клеточных структур.

У небеременных женщин уровень белка в сырой ткани составляет 198,7 мг%, на 21—22-й неделе беременности — 187,0 мг%, 40-й неделе — 181,7 мг%, содержание общего азота на 1 г свежей ткани соответственно — 31,8 мг/г, 29,92 мг/г и 29,07 мг/г (табл. 5). В стромах миометрия небеременных женщин содержится 47,8% всего количества азота, а в миофибриллярных белках — 25,6%. В контрактильных белках (актомиозин) азота определяется значительно меньше, чем в миофибриллярных — 3,9%. В динамике развития беременности белковый состав миометрия существенно изменяется: уменьшается содержание азота белков строма и увеличивается концентрация азота миофибриллярных (в небольшой мере) и саркоплазматических (на 42%) белков. Уровень азота в актомиозине с ранних сроков беременности постепенно увеличивается, к 40-й неделе — на 53,5%. В связи с этим удельный вес азота актомиозина в общем количестве азота белков миофибрилл по мере развития беременности возрастает и достигает 38,3%. Уменьшается содержание белков тонической фракции, что обусловлено, по-видимому, увеличением растяжимости миометрия в связи с ростом плода.

Повышение содержания азота белков саркоплазмы может свидетельствовать об увеличении концентрации ферментов в миометрии беременных женщин.

Двигательная функция клеток (независимо от их структуры и организации) связана с наличием сократительных белков. В гладкомышечных клетках около 80% белков составляют сократительные белки актомиозинового комплекса (И. М. Богарникова и соавт., 1972). Основной особенностью функции их является гидролитическое расщепление АТФ, сопровождающееся высвобождением энергии. Это и определяет функциональное состояние контрактильной системы. Если актомиозиновая система теряет гидролитическую активность в отношении АТФ, она утрачивает сократительную функцию.

Система сократительных белков матки человека и животных изучена крайне недостаточно, получено много противоречивых данных. Основой контрактильной системы скелетных мышц являются два вида белка — актин и миозин. Не вызывает сомнения наличие этих видов белка и в гладкомышечных органах, в том числе и в матке. Однако некоторые исследователи (А. Д. Браун и Н. И. Мирович, 1955, 1956) полагают, что актин и миозин миометрии значительно отличаются от контрактильных белков скелетных мышц; это обусловлено особенностями функции матки.

В динамике развития беременности гладкомышечные клетки миометрии значительно увеличиваются в длину и ширину за счет накопления белков, увеличения ядра и структурных субклеточных образований. Hasselbach, Ledermaier (1958) считали, что в динамике беременности количество сократительных белков гладкомышечных клеток матки остается постоянным, изменяются свойства сократительного белка (ферментная активность, вязкость и сократимость). Аналогичные данные получены Creitius (1957) и Schwalm, Cretius (1958). И. П. Зиновьева (1962) установила, что в процессе развития беременности содержание актомиозина увеличивается в миометрии до 7—8 недель, а в дальнейшем сроки беременности не изменяется.

Как мы уже отметили, ко времени окончания беременности (39—40 недель) наблюдается максимальное накопление актомиозина. Изучение его содержания в родах, при нормальном развитии сократительной функции миометрии у женщин, показало, что синтез контрактильных белков заканчивается в предродовом периоде, и их содержание не изменяется в течение родов. Такая же закономерность накопления актомиозина в динамике развития беременности выявлена нами в матке кроликов.

Сократительная функция белкового комплекса актомиозина находится в прямой зависимости от его АТФ-азной активности.

Способность актомиозина подвергать ферментативному расщеплению АТФ обеспечивает процесс сокращения мышечной клетки необходимой энергией, часть которой расходуется на активный транспорт ионов. Эта закономерность отмечается в отношении всех мышечных структур (Сент-Дьердьи, 1947).

А. Д. Браун и Н. И. Мирович (1955) обнаружили, что у беременных кроликов АТФ-азная активность актомиозина, содержащегося в миометрии, снижается. И. П. Зиновьева (1962) в эксперименте на трупном материале установила, что АТФ-азная активность актомиозина у женщин на 6—7-й неделе беременности высокая.

Мы (Н. С. Бакшеев, Е. Т. Михайленко, 1964) изучали ферментные свойства актомиозина миометрии небеременных и беременных (в разные сроки) женщин. Забор миометрии проводили у небеременных женщин во время операций (аденомиома и фибромиома матки), а у беременных — при кесаревом сечении по соответствующим показаниям. АТФ-азную активность актомиозина определяли по количеству отщепленного фосфора в 1 мл экстракта в стандартных условиях. У небеременных женщин она составляла $462,6 \pm 4,61$ мкгР/мл. С развитием беременности АТФ-азная активность угнеталась, при беременности 40 недель — повышалась.

Срок беременности, недели	Показатель активности, мкгР/мл
16—17	$388,4 \pm 13,56$
25—26	$318,7 \pm 2,96$
32	$310,2 \pm 2,13$
34—35	$337,5 \pm 7,14$
38	$375,5 \pm 5,19$
40	$570,3 \pm 3,7$

По сравнению с показателем АТФ-азной активности у небеременных женщин уменьшение (на 40-й неделе повышение) активности в указанные сроки соответственно составляло 17,9, 32,8, 34,4, 28,7, 20,6 и 20,7%.

Таким образом, максимальное торможение АТФ-азной активности актомиозина отмечается при беременности 32 недели. Ко времени нормальных родов и в динамике их развития значительно изменяются ферментные свойства актомиозина и его содержание достигает оптимальных уровней. Между ферментной активностью сократительных белков и клиническими проявлениями родовой деятельности отмечается прямая зависимость. У женщин с хорошей родовой деятельностью показатели АТФ-азной активности актомиозина были на 30—35% вы-

ше, чем у небеременных женщин. Ферментная активность актомиозина, содержащегося в нижнем сегменте матки, была меньше, чем актомиозина из тела и шейки матки (соответственно на 38,8 и 54,6%). Более низкие показатели содержания актомиозина в нижнем сегменте и шейке матки в сравнении с телом матки сочетаются с меньшей его ферментной активностью, что определяет физиологическую роль этих отделов в родах.

Гликоген, молочная и пировиноградная кислоты. Гликоген является универсальным субстратом, в процессе метаболизма его (цикл последовательных превращений) образуются соединения, богатые энергией. Они используются организмом при реализации различных физиологических функций.

В различные периоды менструального цикла содержание гликогена в миометрии небеременных женщин изменяется на 20—40%. Максимальная концентрация гликогена отмечается во второй половине цикла, затем к началу менструаций содержание его уменьшается. Средний уровень гликогена в миометрии небеременных женщин (без учета стадий менструального цикла) составляет 91,2 мг% сырой ткани (колебания в пределах 60—105 мг%). Уже в первые недели беременности содержание гликогена в миометрии увеличивается и к 21—26-й неделе превышает концентрацию его у небеременных женщин почти в 2,5 раза (220 мг%). Максимальные величины отмечаются ко времени родов (440 мг%). В родах содержание гликогена снижается, показатели его зависят от интенсивности и длительности родов. Ко времени родов увеличиваются запасы гликогена во всех депо (печень, мышца), что дает возможность быстрой его мобилизации и метаболического превращения в органах, участвующих в родовом процессе. При продолжительности родов 16—20 ч и больше содержание гликогена в мышце матки снижается до 320 мг% и ниже. Если блокировать сокращение утомленной матки и предоставить ей отдых в состоянии сна (5—8 ч), запасы гликогена восстанавливаются.

Интенсивная мышечная работа матки сопряжена в физиологических условиях со значительным потреблением кислорода. Он поступает с кровью через сосуды матки. Следует отметить, что значительная часть кислорода должна поступать из крови межворсинчатого пространства к плоду и обеспечивать его метаболические процессы. Если окислительные реакции нарушаются (интенсивная мышечная деятельность, дефицит кислорода или угнетение его использования), увеличивается накопление молочной кислоты. Повышение содержания молочной кислоты в мышечных тканях при кратковременной интенсивной работе

явление закономерное. Тренировкой скелетных мышц можно добиться интенсивного окисления молочной кислоты в цикле трикарбоновых кислот, вследствие чего работоспособность гладкомышечных клеток сохраняется высокой в течение длительного времени. Если мышцы не тренируют, возникает несоответствие между гликолизом и окислением (недостаточное обеспечение кислородом мышечной ткани), превалируют гликолитические процессы. Такое состояние мышечной функции приводит к увеличению содержания в тканях молочной кислоты, за которым следует тканевой ацидоз и торможение многих физиологических реакций обмена. По мере повышения уровня молочной кислоты в мышечной ткани снижается сократительная функция гладкомышечных клеток и их реакция (возбудимость) на вещества тономоторного действия.

Мы изучали содержание пировиноградной (пируват) и молочной (лактат) кислот в мышечной ткани матки у небеременных женщин, в динамике некоторых сроков беременности, а также в миометрии и околоплодной среде — при нормальном течении беременности и родов. Мы уже отметили выше, что содержание пирувата имеет тенденцию к повышению в первом периоде родов в сравнении с состоянием до беременности (1,30 и 1,17 мг% у небеременных). Содержание лактата в миометрии небеременных женщин высокое — 72 мг% по отношению к сырому весу ткани.

В первой половине беременности (до 26 недель) отмечается небольшое снижение содержания лактата, однако в связи с более высоким содержанием воды в миометрии беременных это различие не существенно. Ко времени родов концентрация лактата повышается и составляет 90 мг% сырой ткани. При физиологическом течении родов уровень лактата возрастает в зависимости от длительности и характера родовой деятельности. Чем продолжительнее роды, тем выше показатели лактата. Такая же закономерность выявлена и при интенсивной родовой деятельности, когда пауза между схватками не превышает 3—4 мин, а их длительность — 50—60 с. По аналогии с сократительной функцией скелетных мышц накопление лактата в миометрии может указывать на нарушение окислительного метаболизма, по-видимому, в результате уменьшения кровотока и снижения использования кислорода мышечными клетками.

По мере накопления лактата в матке повышается содержание его и в крови. При раскрытии шейки матки на 1,5—3 см концентрация лактата в крови составляет 42,6 мг%, к концу первого периода родов (открытие на 6—8 см) — 60 мг% и во втором периоде — 66,4 мг%.

Повышение кислотного титра околоплодной среды связано с нарушением энергетического метаболизма матери, а возможно, и плода. Для выяснения источника поступления кислых продуктов обмена в материнский организм, плод и внеплодовые зародышевые образования мы определяли содержание молочной, пировиноградной кислот в некоторых биологических средах матери и плодного яйца, а также активность лактатдегидрогеназы — фермента, ответственного за синтез этого соединения.

Концентрация лактата и пирувата в околоплодных водах беременных и в динамике родов увеличивается с прогрессированием родов, достигая максимальных величин ко времени периода изгнания. По данным Б. М. Венцовского (1974), содержание лактата в конце беременности составляет 55,0 мг%, при раскрытии шейки матки до 3—5 см — 66,1 мг%, к концу первого периода родов — 73,7 мг% и во втором периоде — 83,3 мг%.

Показатели пирувата соответственно равны 3, 15, 2,64 и 1,71 мг%. При слабости родовой деятельности содержание лактата значительно увеличивается, достигая в первом периоде 95,7 мг%, во втором — 142,4 мг%, пирувата соответственно — 2,016 и 1,98 мг%. Слабость родовой деятельности сопровождается значительным накоплением лактата в плацентарной ткани — 145,6 мг%, показатели его находятся в прямой зависимости от длительности первого и, особенно, второго периода родов.

У рожениц с продолжительностью второго периода больше 2 ч концентрация лактата в плаценте достигает 180—190 мг%. Содержание лактата в мышце матки при продолжительности нормальных родов не больше 24—30 ч достигает 127,6—154,1 мг%, а при слабости родовой деятельности — 196,02 мг% (ткань шейки матки). Содержание пирувата в крови составляет 2,17 мг%. При слабости родовой деятельности в ретроплацентарной крови лактата содержится 66,44 мг%, а в крови плода — 89,53 мг%, при нормальных родах продолжительностью не больше 24 ч в ретроплацентарной крови определяется 87,21 мг% лактата. Эти данные указывают на отсутствие барьера в обмене лактата крови матери и плода. Показатели пирувата в ретроплацентарной крови — 1,33 мг%, в крови плода — 1,04 мг%. Если слабость родов осложняется асфиксией плода, уровень лактата повышается на 10—20%. Он определяется тяжестью гипоксии плода.

Накопление лактата в околоплодной среде сопровождается усилением активности лактатдегидрогеназы и угнетением сукцинатдегидрогеназы (ферментной системы, ответственной за

один из циклов дыхательной цепи цитохромов), что является проявлением угнетения окислительного фосфорилирования.

Полученные нами данные дают основание считать, что при слабости родовой деятельности основным источником поступления лактата в околоплодную среду является матка и плацента.

Повышение содержания лактата в крови рожениц и плодов от женщин с нормальным течением родов и осложненным слабостью родовых сил было отмечено и ранее (Н. С. Бакшеев, 1968, 1969; Л. С. Персианинов, 1969; Г. М. Савельева, 1969; Marx, 1964, и др.). Однако и в настоящее время нет единого мнения об источниках поступления этого соединения, методах коррекции этих состояний.

Veelra (1963, 1964), Caffier, Wulf (1967) считают, что увеличение концентрации лактата в крови плода есть следствие диффузии этого вещества из крови матери. В связи с этим даже остро возникшая гипоксия плода не может создать условий для накопления в его крови значительных количеств лактата. Как полагает Otey (1964), диффузия лактата происходит в двух направлениях: из крови матери в кровь плода и наоборот. Если это так, то не должно быть различий между показателями лактата в крови матери и плода. Наши данные не подтверждают эту точку зрения.

В материнской крови содержание лактата составляло 75,02 мг%, а в крови плода — 88,0 мг% (различие достоверно). При асфиксии плода в крови матери лактата содержалось 70,22 мг%, в крови плода — 98,22 мг%, очень высокие показатели его определялись в плаценте и матке. Наши данные дают основание считать, что в различных биологических средах содержится неодинаковое количество лактата, накопление его определяется особенностями метаболизма изучаемых тканей и органов. Быстро нарастающие энергетические затраты или снижение окислительных процессов создает условия для накопления лактата в очень короткие промежутки времени, диффузия через плацентарный барьер не успевает выравнивать эти показатели.

Фосфорные соединения. Неорганический фосфор является важнейшим элементом, вступающим в метаболические реакции. Гликолиз и окисление в цикле трикарбоновых кислот сопряжены с образованием богатых энергией соединений — макроэргических фосфатов, основным из которых является аденозинтрифосфорная кислота (АТФ).

Сокращение мышечной клетки связано с изменением ионного состава цитоплазматической мембраны и мембран внутриклеточных структур — митохондрий, ядер и рибосом. Цикл сокращения клетки и ее восстановление в исходное состояние сопря-

вождается расходом энергии, которая образуется при распаде АТФ. Восстановление запасов АТФ происходит главным образом за счет гликолиза и окисления продуктов распада углеводов. В связи с этим приобретает особенное значение определение содержания общего фосфата и различных фракций его органических соединений.

В миометрии женщин вне беременности содержание общего фосфора составляет 88 мг% на сырой вес ткани. До начала второй половины беременности количество его существенно не изменяется, сухой вес ткани увеличивается на 10—15%. В первые недели второй половины беременности (21—26-я неделя) показатель общего фосфора увеличивается до 100 мг%, а к 39—40-й неделе беременности — до 147 мг%. В первом периоде родов существенного изменения в его содержании не наблюдается (151 мг%). Как видно из представленных данных, за время развития беременности содержание общего фосфора в миометрии почти удваивается, что может косвенно указывать на интенсивность процессов фосфорилирования, которые лежат в основе получения богатых энергией соединений. Общей закономерностью для миометрии беременных женщин является снижение запасов неорганических фосфатов и увеличение всех других его фракций (белковый, кислоторастворимый и фосфор 7-минутного гидролиза).

Адениловые нуклеотиды. Соединения, относящиеся к адениловым нуклеотидам (АТФ, АДФ, 5-АМФ, 3', 5'-АМФ), содержат фосфатные группы и участвуют в энергетическом обмене. Аккумуляция энергии и ее быстрая отдача на обеспечение физиологических процессов невозможна без участия АТФ, в силу чего это соединение приобретает исключительную важность для жизнедеятельности организма. Готовность любого органа к выполнению процессов, связанных с затратой энергии, всегда сопряжена с созданием оптимальных механизмов синтеза АТФ и путей передачи энергии на функционирующие структуры клеток. За время беременности, по нашим данным (Н. С. Бакшеев, М. Д. Курский, 1974), количество АТФ в мышечной ткани матки увеличивается более чем в 2 раза, а креатинфосфата — на 264,7%.

Ко времени родов содержание АТФ в миометрии рожениц достигает 60, 50 мкМ/100 г ткани (у небеременных — 27,80 мкМ/100 г ткани), АДФ — 18,97 мкМ/100 г ткани и более чем в 4 раза увеличивается содержание 5'-АМФ. Суммарное содержание АТФ, АДФ, 5-АМФ и 3', 5'-АМФ составляет 97,68 мкМ/100 г сырой ткани (у небеременных — 41,003 мкМ/100 г ткани). Не вызывает сомнения, что фетоплацентарный

комплекс, воздействуя на материнский организм факторами гуморальной регуляции, вызывает необходимую перестройку в мышечных структурах матки в направлении обеспечения энергетических затрат в родах. В настоящее время предложено много различных теорий механизма сокращения мышечных клеток, общим положением которых является то, что само сокращение клетки происходит в результате биофизических механизмов в системе сократительных белков — актина и миозина.

Результаты многочисленных исследований, проведенных на биологических объектах *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют о том, что 3', 5'-АМФ не только является одним из основных посредников действия гормонов и биологически активных соединений на ткани мишени, но и сам может оказывать действие, стимулирующее или угнетающее физиологические процессы в клетках. При изучении влияния половых гормонов, серотонина и Са на матку вне беременности и в динамике ее развития, мы выявили некоторые закономерности в содержании 3', 5'-АМФ. Они указывают на важную роль его в механизмах регуляции сократительной функции миометрия.

При исследовании углеводного обмена было установлено, что в тканях мышц 3', 5'-АМФ активирует сначала киназу фосфорилазы В, которая в свою очередь катализирует переход неактивной фосфорилазы В в ее активную форму — фосфорилазу А. Такой механизм активации фосфорилазы обнаружен в различных тканях. Установлено также влияние Ca^{2+} на накопление 3', 5'-АМФ, которая стимулирует киназу фосфорилазы В, выделенную из скелетной и сердечной мышцы (Ozawa, Ebashi, 1967). Увеличение активности фосфорилазы А при добавлении 3', 5'-АМФ обнаружено также в ткани надпочечников и матки крыс (Haynes, 1958; Mohme-Zundhdholm, 1963). 3', 5'-АМФ принимает непосредственное участие в отдельных звеньях гликолитического цикла. Он усиливает биосинтез стероидов и служит посредником их действия на гормонозависимые ткани.

Установлено, что 3', 5'-АМФ является посредником действия лютеинизирующего гормона на биосинтез гормона желтого тела в яичнике, через звено холестерин-прогестерон (Hall, Koritz, 1965).

В свете рассматриваемой нами проблемы особенный интерес представляют данные о влиянии 3', 5'-АМФ на сокращение гладкомышечных клеток и изменение проницаемости клеточных структур. Катехоламины стимулируют сокращение мышечных клеток, при действии их активность аденилциклазы усиливается (Sutherland и др., 1965). Усиление сокращений пропорционально увеличению концентрации 3', 5'-АМФ.

Метаболический эффект 3', 5'-АМФ усиливается в присутствии ионов Ca^{2+} . Сам циклофосфат является важным регулятором проницаемости клеточных мембран для Ca^{2+} , который в свою очередь оказывает влияние на внутриклеточный обмен 3', 5'-АМФ. Пропорционально повышению концентрации циклофосфата в изолированных скелетной мышце и сердце кролика увеличивается содержание фосфорилазы А (Posner и др., 1965; Hammermeister, 1965). Дибутирил 3', 5'-АМФ стимулирует гликогенез из лактата и других субстратов с использованием Ca^{2+} , содержащегося во внеклеточном пространстве. Это подтверждает данные о том, что циклофосфат влияет на транспорт Са через плазматическую мембрану клеток и участие его в метаболизме цикла трикарбоновых кислот. Са тормозит разрушение циклофосфата нуклеозид-3', 5'-фосфодиэстеразой (Bradham и др., 1970).

При изучении действия адреналина и норадреналина на матку крыс, предварительно обработанную эстрогенами, было выявлено две противоположные стадии сокращения — возбуждение и угнетение (Triner и др., 1970). Авторы полагают, что фаза подавления сокращения матки связана с активацией аденилциклазы и накоплением эндогенного 3', 5'-АМФ. Этот процесс может быть представлен следующим образом. Адреналин стимулирует сокращения миометрия и одновременно вызывает активацию аденилциклазы, что сопровождается увеличением синтеза 3', 5'-АМФ, значительные количества его тормозят тономоторный эффект катехоламинов. Эти данные дают основание считать, что циклофосфат играет важную роль в регуляции сократительной функции матки. Высокие концентрации 3', 5'-АМФ в миометрии, обусловленные повышением активности аденилциклазы, снижают тонус и сократительную реакцию матки на специфический раздражитель. Норадреналин повышает синтез 3', 5'-АМФ, который является медиатором его действия. Подобный эффект может быть получен при стимуляции симпатического отдела нервной системы.

Специфичность действия гормонов и биогенных стимуляторов объясняется тем, что аденилциклаза различных клеточных мембран может находиться в неодинаковых условиях, при которых возможно действие только строго определенного гормона. По мнению одних исследователей, специфичность этого действия определяется молекулярной конфигурацией гормонов и различными, строго определенными участками («площадками»), где они соединяются с аденилциклазой. По мнению других, — в каждой ткани имеются индивидуальные и строго специфичные рецепторы к отдельным видам гормонов. Orloff, Handler (1962)

считают, что каждый тип клеток содержит свою собственную аденилциклазу, которая может быть рецептором гормонов. Такой механизм предотвращает резкое увеличение неспецифической активности аденилциклазы во всех чувствительных к гормону тканях. Не исключено также наличие негормонального контроля аденилциклазной системы.

Мы уже отмечали (Н. С. Бакшеев, 1970, 1972), что матка во время родов имеет ряд дублирующих систем регуляции моторной функции, которые дополняют, а возможно, при угнетении или выпадении одной системы, компенсируют действие друг друга. Матка в родах весьма чувствительна к действию серотонина, катехоламинов, гистамина, ацетилхолина и окситоцина. Однако все эти соединения могут оказать влияние только в том случае, если создаются оптимальные для сокращения мышечных клеток соотношения их в системе эстроген — серотонин — прогестерон. Действие всех указанных биогенных стимуляторов моторной функции матки опосредовано влиянием на гладкомышечные клетки матки 3', 5'-АМФ. Изучение его концентрации в матке, плаценте и околоплодных водах представляет значительный интерес, так как может раскрыть новые механизмы действия этих веществ на матку в предродовом и родовом периодах и возможность регуляции этого процесса.

В экспериментах на кроликах нами установлено, что под действием внутривенного введения серотонина содержание нуклеотида увеличивается в мышце матки и сердца. Внутривенное введение CaCl_2 вызывает еще большее увеличение циклического 3', 5'-АМФ в мышце матки. В конце беременности (28—30-й день) в мышце матки кроликов содержание 3', 5'-АМФ почти в 3 раза выше, чем у небеременных животных. Различное содержание 3', 5'-АМФ, ферментов распада и синтеза нуклеотида, что определяется особенностями функции каждого из этих органов. Об этом свидетельствует высокое содержание нуклеотида в матке беременных женщин и экспериментальных животных.

В динамике беременности происходит накопление в матке половых гормонов, катехоламинов, серотонина и, по-видимому, других биогенных стимуляторов. Это сопровождается увеличением содержания 3', 5'-АМФ, который является для них медиатором действия на внутриклеточные функциональные структуры. Высокие уровни содержания 3', 5'-АМФ в матке при беременности, по-видимому, создают необходимый уровень метаболизма в миометрии, что обеспечивает плод макроэргическими соединениями и пластическим материалом, а также блокирует сократительную деятельность. В этом случае развязывание родовой

Таблица 6

Содержание 3', 5'-АМФ в мышце матки под влиянием
половых гормонов (в мкМ/100 г сырой ткани)

Группа	Концентрация 3', 5'-АМФ	<i>m</i>	<i>P</i>
1-я	0,180	0,015	
2-я	0,260	0,013	0,01
3-я	0,353	0,021	0,01
4-я	0,448	0,017	0,001
5-я	0,441	0,044	0,001
6-я	0,598	0,013	0,001
7-я	0,560	0,040	0,001
8-я	0,590	0,08	0,01

деятельности должно сопровождаться снижением уровня этого нуклеотида и качественно новыми биоэнергетическими процессами. Это подтверждено в серии исследований (Н. С. Бакшеев, Н. Д. Курский, С. В. Антоненко, А. А. Ходак, А. Н. Федоров, 1974).

Из приведенных данных видно, что серотонин и CaCl_2 односторонне действуют на содержание циклического АМФ в матке кроликов. Мы провели исследования на восьми группах кроликов. Животные 1-й группы служили контролем; кроликам 2-й группы внутривенно вводили серотонин-креатинсульфат в дозе 100 мкг/кг (экспозиция — 1 ч), 3-й группе — внутримышечно инъектировали масляный раствор эстрадиол-дипропионата из расчета 300 ед/кг (экспозиция — 4 ч); 4-й группе — внутримышечно вводили эстрадиол-дипропионат в течение 3 дней в той же дозе, а в последний день внутривенно серотонин через 4 ч после введения эстрадиол-дипропионата (экспозиция — 1 ч); 5-й группе — внутримышечно инъектировали прогестерон по 0,75 мг/кг (экспозиция — 4 ч); 6-й группе внутримышечно вводили масляный раствор прогестерона в той же дозе, а в день забоя через 4 ч после введения гормона внутривенно вводили серотонин (экспозиция 1 ч); 7-й группе внутривенно вводили CaCl_2 по 1 мг/кг (экспозиция — 1 ч); 8-я группа — кролики (на 28—30-й день беременности) служили контролем (табл. 6).

Как видно из данных табл. 6, в матке небеременных животных содержание 3', 5'-АМФ составляет 0,180 мкМ/100 г сырой ткани матки (среднее 5 опытов). Колебания содержания циклофосфата у отдельных животных сравнительно невелики.

Через 1 ч после внутривенного введения серотонина-креатинфосфата в дозе 100 мкг/кг содержание нуклеотида увеличива-

ется в 1,4 раза. Следует отметить, что мы не имели возможности провести несколько серий исследований с различной экспозицией. Учитывая сообщение Szego и Davis (1969) о том, что у крыс через 30 с после внутривенного введения эстрадиола-17 β содержание 3', 5'-АМФ в миометрии повышалось в 2—3 раза, а в дальнейшем концентрация его снижалась, можно предполагать, что при меньшей экспозиции этот показатель будет большим. Однако для такого заключения необходимы дополнительные исследования.

Внутримышечное введение масляного раствора эстрадиол-дипропионата создает максимальную циркуляцию эстрогена в крови в пределах 4—6 ч. Через 4 ч после введения эстрогена содержание в мышце матки 3', 5'-АМФ составило 0,353 мкМ/100 г сырой ткани. По сравнению с контролем (небеременные кролики) содержание циклофосфата повысилось почти в 2 раза. Эти исследования подтверждают данные литературы о том, что эстрогены опосредуют свое действие через систему циклического аденозинмонофосфата, увеличивая активность фермента, обеспечивающего его синтез.

Суммарное введение эстрадиола и серотонина оказывает значительно больший эффект, чем каждое из этих соединений в отдельности. Показатель содержания 3', 5'-АМФ достигает 0,448 мкМ/100 г ткани, что в 2,5 раза больше, чем у интактных животных. Результаты исследований дают основания считать, что эстрогены высвобождают серотонин из клеточных структур и создают наиболее благоприятные условия для действия на аденилатциклазу.

Выше мы уже отметили, что метаболическая система эстроген-серотонин — 3', 5'-АМФ включает очень важное соединение — ионы Ca^{2+} , которые участвуют в регуляции тонической функции и сокращении гладкомышечных клеток. Внутривенное введение CaCl_2 в дозе 1 мг/кг (экспозиция в 1 ч) повышает содержание 3', 5'-АМФ в 3 раза по сравнению с контролем (0,180 мкМ/100 г ткани — контроль и 0,560 мкМ — после введения Ca). Эти данные указывают на тесную связь между действием эстрогенов, серотонина, Ca и 3', 5'-АМФ в мышце матки. Экзогенный 3', 5'-АМФ увеличивает выход Ca^{45} из ранее меченых радиоактивным Ca желез, а при действии серотонина на слюнные железы мухи *Califora*, Ca и 3', 5'-АМФ служат внутриклеточными посредниками (Prince, Rasmussen, Berridge). При этом повышается входение Ca^{2+} в клетку и увеличивается активность аденилатциклазы. Многие авторы считают, что основой механизма действия 3', 5'-АМФ на клетку является влияние его на обмен в системе субклеточных фракций. В подтвержде-

ние этого приводятся данные о нарушении обмена Са и подавлении аденилциклазы в сердечной мышце, при резком ослаблении ее функции (Gertz и др, 1967; Sobel и др., 1969). Наши исследования действия серотонина на гомогенат мышцы матки *in vitro* с применением Ca^{45} показали, что амин приводит к перераспределению Са в субклеточных фракциях, а при нагрузке нерадиоактивным Са резко повышается его обмен. Это дает основание считать, что не только накопление Ca^{2+} , но и (в большей степени) скорость обмена его определяют физиологические параметры функции клетки. Мы также обнаружили, что в среде, бедной солями Са, серотонин способствует более экономному использованию Ca^{2+} , сохраняя функцию отдельных клеток на более длительное время.

В функциональном отношении биологическая система эстроген — серотонин — Ca^{2+} — 3', 5'-АМФ является единой, а в мышце матки она строго специфична в своем действии.

Клинические исследования показали, что введение серотонина и CaCl_2 на фоне насыщения организма беременными эстрогенами (введение эстрогена в течение нескольких дней до введения амина) создает более благоприятные условия для родовозбуждения и усиления моторной функции матки в родах (Н. С. Бакшеев, 1970). Это может быть подтверждением единства действия этой системы на нервно-мышечный аппарат матки женщин.

Экспериментально установлено, что прогестерон повышает уровни 3', 5'-АМФ в мышце матки вне беременности в большей степени, чем эстрогены (до 0,431 мкМ/100 г сырой ткани). Сочетанное воздействие прогестерона и серотонина увеличивает содержание циклофосфата до 0,598 мкмоль/100 г, что соответствует содержанию его в конце беременности (28—30-й день беременности). Надо отметить, что экспериментальными животными были половозрелые кролики, в матке которых фиксировано необходимое для данного состояния количество эстрогенов. Поэтому действие экзогенного прогестерона и серотонина происходило на фоне определенного внутриклеточного содержания эстрогенов, т. е. в состоянии, в какой-то степени подобном беременности. Высокие уровни накопления в матке 3', 5'-АМФ связаны с определенным физиологическим состоянием — инертностью и растяжимостью миометрия, сохранением запирающей функции шейки матки. Однако для подтверждения участия 3', 5'-АМФ и половых гормонов в регуляции моторной функции матки необходимы специальные исследования.

Таким образом, экспериментальные исследования и клинические наблюдения показывают, что в сложной системе регуляции

сократительной деятельности матки важную роль играет 3', 5'-АМФ. Значение его окончательно еще не выяснено. Однако можно считать установленным, что, будучи рецептором для многих гормонов, 3', 5'-АМФ входит в систему эстрогены — серотонин — Са. Эта система в функциональном отношении едина и в мышце матки строго специфична. Воздействуя на нервно-мышечный аппарат матки, она в определенной мере обуславливает его функциональное состояние и наряду с этим обеспечивает наиболее оптимальные условия для работы гладкомышечной клетки и происходящих в ней биохимических процессов при ее инертности и во время сокращения. Исследования в этом направлении приблизят нас к пониманию возникновения и регуляции родовой деятельности.

Содержание серы, натрия, калия и кальция. Мы провели комплексное определение серусодержащих соединений в плазме крови и некоторых тканях в динамике развития беременности у женщин (Н. С. Бакшеев, В. М. Чендей, 1973). Фракции серы и сульфгидрильные группы (SH-группы) определяли у 30 здоровых небеременных женщин и у 120 здоровых беременных в различные сроки беременности. Результаты исследований были статистически обработаны и во всех группах оказались достоверными. Сера (общую, белковую, небелковую, окисленную и серу минеральных сульфатов) определяли в сыворотке крови по Уайкфилду (1929) в модификации В. С. Асатиани (1956, 1965), SH-группы — методом амперометрического титрования (Koltoff, 1946; Carter, 1959), нейтральную серу — по разнице небелковой и окисленной, а серу эфирно-серных кислот — по разнице окисленной и минеральных сульфатов (табл. 7). SH-группы выделяли свободные и связанные, а также дисульфидные группы (-S-S-), содержание выражали в микромолях на 100 мл сыворотки.

При беременности до 16 недель содержание серы и ее фракций в сыворотке крови значительно не изменялось, за исключением окисленной серы, количество которой увеличивалось по сравнению с состоянием до беременности. С 16-й до 28-й недели беременности отмечалось достоверное снижение общей серы за счет уменьшения уровня белковой. С 30-й до 40-й недели беременности содержание общей и белковой серы оставалось на низком уровне. Наиболее низкие показатели отмечены на 32-й неделе беременности. Содержание белковой серы увеличивалось непосредственно перед родами, достигая нормы, и превышало ее с наступлением родовой деятельности. В первом периоде родов увеличились показатели всех фракций серы, причем уровень общей серы повышался на 10%, белковой — на 12%, а окислен-

Таблица 7
Содержание фракций серы и тиоловых групп в сыворотке крови
в динамике нормальной беременности, мг%

Фракция	Состояние вне бере- менности	Беременность, недели			Годы
		8—16	20—28	30—40	
Общая	119,3	119,9	98,6	102,0	135,1
Белковая	107,9	109,6	88,9	88,8	118,9
Небелковая	6,9	7,5	6,3	7,5	13,1
Окисленная	4,8	5,9	4,7	4,8	9,0
Минеральных сульфатов	2,6	2,4	2,3	2,9	5,5
Нейтральная	2,1	1,6	1,6	2,7	3,9
Эфирно-серных кислот	2,2	2,8	2,2	1,9	3,5
Дисульфидные группы	936,0	972,0	1120,0	745,0	957,0

ной и серы минеральных сульфатов — почти в 2 раза по сравнению с показателями у небеременных женщин. Включение серы в белковые соединения свидетельствует о значительном усилении метаболизма в родах, в частности, в тканях матки и других органов, повышение окисленной серы — об активации процессов обезвреживания, в которых принимает участие это соединение.

Таким образом, можно отметить высокие уровни использования тканями соединений серы в динамике беременности. В родах, по-видимому, возникает мобилизация органических соединений серы, поступление их в кровь, что избирательно может обеспечить необходимый метаболизм в матке в период ее максимальной механической активности.

У небеременных женщин содержание SH-групп в крови составляло 43,1 мкмоль/100 мл (обследовано 19 женщин), а при беременности 6—12 недель — 55,2 мкмоль/100 мл, т. е. было на 22% выше, чем до беременности. Существенного различия в сроки беременности 6—7 и 9—12 недель не выявлено. Усиление процессов метаболизма в матке, плаценте, у плода и в эндокринных органах матери сопровождалось повышением содержания SH-групп в более поздние сроки беременности и в родах: при беременности 16—20 недель — до 60,7 мкмоль, 26—30 недель — до 60,6 мкмоль и 31—32 недели — до 62,2 мкмоль. Как видно из представленных данных, в наибольшей мере уровень SH-групп возрастал между 16-й и 20-й неделями беременности (на 28,9%). Именно в этот период времени происходит наиболее интенсивный обмен в плаценте и организме плода, вес которого увеличивается в 6 раз по сравнению с предыдущим месяцем.

На 34—38-й неделе беременности содержание SH-групп уменьшается до 57,2 мкмоль/100 мл (значение статистически недостоверно). Ко времени родов (39—40 недель) снижение достигает максимальных величин — 30,7 мкмоль. Интересно отметить, что кривые накопления в крови серотонина и SH-групп почти совпадают.

В первом периоде родов содержание SH-группы увеличивается до 45,4 мкмоль, во втором — до 51,2 мкмоль, в третьем — до 53,4 мкмоль, однако не достигает показателей максимального накопления во время беременности. У 7 рожениц во втором периоде родов при проведении кесарева сечения был произведен забор венозной крови из сосудов матки. Содержание SH-групп в этих пробах было выше, чем в венозной крови, взятой вне матки, — 61,0 мкмоль. Можно полагать, что функция матки в родах обеспечивается более высокими уровнями SH-групп. Ретроплацентарная кровь, полученная через 25—45 мин после рождения плода, содержала 40,5 мкмоль/100 мл SH-групп, т. е. значительно меньше, чем венозная кровь рожениц (53,4 мкмоль). Кровь плода, взятая для анализа сразу же после рождения, содержала SH-групп 46,2 мкмоль, что почти соответствует их уровню в венозной крови небеременных женщин.

На основании экспериментальных исследований некоторых авторов клиницисты стали применять Са и К для регуляции родовой деятельности. Попытки использовать эти элементы для усиления сокращения матки при слабости родových сил не дали эффекта. Только в комплексе лечебных мероприятий, как показали наши исследования, эти вещества могут быть эффективными при родовозбуждении и стимуляции матки. Перемещение ионов по обе стороны мембран гладкомышечных клеток при максимальной сократительной деятельности матки является активным процессом. Он обеспечивается энергией, освобождающейся при гидролизе АТФ. Если в матке нарушаются процессы накопления и освобождения энергии, может измениться и активный метаболизм важных для функции клеток неорганических соединений.

Мы установили, что в динамике нормального развития беременности в миометрии женщин увеличивается содержание К, Na и Са, максимальные показатели отмечаются к концу беременности и в родах. Показатель Na в миометрии небеременных женщин составляет $50,12 \pm 10,2$ мэкв/кг, в родах — $96,7 \pm \pm 5,8$ мэкв/кг, К соответственно — $30,58 \pm 2,6$ мэкв/кг, и Са — $52,0 \pm 4,9$ мэкв/кг сухого веса ткани. Возможно, что повышение содержания указанных выше элементов обусловлено

необходимостью обеспечения физиологических параметров функции мышечных клеток во время родов.

Учитывая особо важную роль Са в сокращении миометрия, мы изучали содержание в мышце матки общего и ионизированного Са (Н. С. Бакшеев, 1973). В биохимических и биофизических реакциях гладкомышечных клеток принимает участие ионизированный Са, в то время как остальная часть Са находится в связанном состоянии и освобождается в случае физиологической необходимости. По содержанию ионизированного Са можно судить об активности процессов, обусловленных этим элементом. Исследовалась венозная кровь матери в первом и втором периоде родов, венозная кровь матки, забор которой проводили при кесаревом сечении до удаления плода, и кровь из пуповины, притекающая к плоду от плаценты. Ее брали сразу же после рождения ребенка из пуповинной вены. Содержание общего Са в венозной крови матери в первом и втором периодах родов мало отличалось (8,68 и 8,62 мг%). Ионизированный Са в первом периоде родов составлял 44% общего его содержания, во втором — 45,3% (различие недостоверно). В венозной крови матки содержание общего Са — 9,71 мг%, ионизированного — 4,12% (42,4% общего). В артериальной крови пуповины отмечалось более высокое содержание общего Са (10,29 мг%), соответственно и больший удельный вес ионизированного (47,4%). Полученные нами данные указывают на относительную стабильность в содержании общего и ионизированного Са в венозной крови матери, увеличение его в оттекающей от матки крови и наиболее высокие показатели в артериальной крови (оттекающей от плаценты) плода. Можно полагать, что в родах увеличивается накопление Са в мышце матки и повышается его метаболизм. Высокие уровни элемента в крови пуповины могут отражать интенсивность обмена его в этом органе. Не исключена возможность, что часть Са попадает в плаценту непосредственно из матки.

Учитывая, что содержание Са в крови может лишь косвенно отражать процессы накопления его в миометрии, мы провели специальное исследование содержания элемента в тканях матки небеременных и беременных женщин и распределение его в субклеточных фракциях. Мышцу матки получали во время операций, которые проводились по строгим показаниям. Чистоту фракций клеток после их разделения контролировали электронной микроскопией, она находилась в пределах допустимых норм.

В гомогенате гладкомышечных клеток небеременных женщин содержание Са составляло 0,81 γ/мг белка, в первом периоде родов — 1,70 γ/мг белка. При сравнении показателей

отдельных фракций выявлена закономерность увеличения содержания Са в мышце рожениц по сравнению с теми же показателями у небеременных женщин. Из структурных образований клетки у беременных наиболее высокое содержание Са отмечается в ядрах и микросомах, которые являются, по-видимому, своеобразными депо этого элемента.

Таким образом, в предродовом периоде в матке происходит накопление значительных количеств Са и его перераспределение между отдельными структурными образованиями гладкомышечных клеток. Основные запасы элемента находятся в рибосомах и митохондриях, хотя в последних вследствие более интенсивного его обмена содержится меньше, чем в рибосомах.

Кисотно-щелочное равновесие. Одной из главных функций плазмы является поддержание в пределах физиологических колебаний кислотно-щелочного равновесия, которое определяется соотношением ионов водорода H^+ и гидроксильных групп OH^- . Первые определяют кислотный титр, а вторые — щелочной. Химическим символом этого соотношения является рН. Кислотно-щелочное равновесие обеспечивается буферной системой, в состав которой входят слабые кислоты и соли с сильными основаниями. В крови имеется 3 буферные системы: белковая (в том числе $Hb \rightleftharpoons HbO$ — 76% всей системы), которая составляет 86%, карбонатная — 13%, фосфатная — 1%.

Гемоглобин является основным посредником газообмена, осуществляющим транспорт кислорода и углекислого газа.

В регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме большую роль играют органы выделения (почки, кожа), обмена (печень, желудочно-кишечный тракт), эндокринные и другие системы. Электролитный состав плазмы и эритроцитов оказывает существенное влияние на процессы регуляции кислотно-щелочного равновесия. В динамике развития беременности и, особенно, в родах изменяются некоторые показатели буферной системы крови, вследствие чего и показатели кислотно-щелочного равновесия могут изменяться в большей степени, чем у мужчин или в состоянии вне беременности.

У беременных женщин отмечается низкий уровень pCO_2 , который составляет 38,1 и даже 33 мм Hg. Наряду с этим уменьшаются щелочные резервы в артериальной крови до нижней границы нормы и даже ниже (Wulf, Nauzke, 1964). Эти изменения можно охарактеризовать как частично компенсированный дыхательный алкалоз, который поддерживается в таком состоянии умеренной гипервентиляцией. Дефицит оснований находится в пределах 2—4 мэкв/л, снижение буферных оснований также является компенсаторным и связано с хронической гипервенти-

ляцией (Г. Рус, 1968). Мышечная работа различных структурных образований (матка, скелетная мускулатура мышца диафрагмы) и функция мозга сопряжены в родах со значительным расходом энергии. Это обусловлено тем, что в связи с родовым актом возникают наиболее неблагоприятные условия обеспечения внешнего дыхания и увеличение концентрации кислых продуктов в тканях и крови. Следует также отметить, что нарушение кислотно-щелочного равновесия крови в сторону более низких показателей рН на определенных этапах родов может быть проявлением значительных изменений энергетического метаболизма в матке.

В настоящее время еще мало исследовано состояние буферных систем венозной крови матери и артериальной крови плода в динамике родов и раннем послеродовом периоде с учетом показателей венозной крови матки, межворсинчатых пространств и околоплодной среды. В литературе нет единого мнения по этому вопросу. Исследователи имеют различные точки зрения, считают, что источником накопления кислых продуктов обмена может быть мать, плод и одновременно — мать и плод.

Не вызывает сомнения, что околоплодная среда, очень сложная по своему составу, оказывает влияние на функцию плода, матки, а возможно, и на другие функциональные системы роженицы. Нарушение функции плода (уродства, иммунологические конфликты, асфиксия) приводит к значительному изменению околоплодной среды. На основании этого положения разработаны диагностические методы раннего выявления этих нарушений (цитология, амниоскопия, иммунобиологические тесты). Одним из тестов может быть и буферная система околоплодных вод. По нашим данным, в конце беременности (39—40 недель) рН околоплодных вод смещена книзу и составляет 7,23, что значительно меньше показателей для венозной крови матери (7,35—7,37). Следовательно, околоплодная среда, отделенная от лимфатической и кровеносной системы матери хорио-амниональным барьером регулирует рН собственными механизмами. Другие показатели этой системы также отличаются от показателей системы матери. Величина буферных оснований (ВВ), стандартных бикарбонатов (SB), истинных бикарбонатов (AB), щелочного резерва (AR), общее содержание CO_2 были ниже в околоплодных водах по сравнению с показателями венозной крови. Дефицит оснований увеличился до 6,6, т. е. был меньше, чем в крови матери в конце родов при нормальном течении.

Необходимо также отметить, что pCO_2 мало изменяется, а pO_2 значительно выше в околоплодных водах. При первичной слабости родовой деятельности в первом периоде нормальных

родов рН околоплодных вод существенно не изменяется, а дефицит оснований увеличивается до 8,5. При слабости родовой деятельности при резком снижении показателей ВВ, SB, AR и общего содержания CO_2 рН задних вод составляет 7,04, а дефицит буферных оснований — 12,8. У отдельных рожениц рН достигали 6,7—6,8, а дефицит оснований — 15 и даже 18, что указывало на полное истощение буферной системы околоплодной среды.

Увеличение ацидоза околоплодной среды достигает еще больших величин ко времени окончания второго периода родов (при отсутствии асфиксии плода): дефицит оснований — 13,5 г, рН — 7,02; ВВ — 26,6; SB — 13,0; АВ — 13,1 и AR — 33, tot CO_2 — 14,6. Напряжение CO_2 и O_2 существенно не изменяется.

Если околоплодная среда становится кислой (рН — 6,97), а дефицит буферных оснований (BE) достигает максимальных величин — 15,6, снижаются и другие показатели буферной системы, ребенок рождается в состоянии средней и легкой тяжести асфиксии.

Представляет определенный интерес сравнение показателей буферной системы артериальной крови плода, взятой сразу же после рождения. Мы проанализировали данные исследования детей, родившихся здоровыми, и тех, у которых была определена средняя и легкая тяжесть асфиксии (Апгар 5—8 баллов). У здоровых новорожденных рН составляла 7,26, а BE — 8,2, все другие показатели были снижены. При легкой и средней тяжести асфиксии плода усугубляются нарушения буферной системы его крови и даже наблюдается состояние декомпенсированного ацидоза: дефицит оснований — 9,77, рН — 7,21, pO_2 — 31,5, SB — 15,98.

Как видно из представленных данных, асфиксия плода оказывает значительное влияние на снижение буферных свойств его крови и околоплодной среды. Слабость родовой деятельности сопровождается значительными изменениями буферных свойств околоплодной среды, при асфиксии плода эти изменения более выражены.

Анализ данных литературы и материалы собственных исследований дают основание сделать заключение, что биохимические процессы, происходящие в матке в процессе развития беременности, не только обеспечивают функцию этого органа, находящегося в состоянии своеобразного физиологического покоя, но и являются источником образования многих соединений для плода, а возможно, и для матери. Кроме того, во время беременности и в родах матка депонирует большое количество гормонов и биологически активных соединений, которые, по-види-

тому, не только используются этим органом в период его наивысшей функциональной активности, но и через кровь межворсинчатого пространства передаются плоду и матери, усиливая специфические для данного периода рефлекторные реакции. Мы считаем, что определение некоторых показателей функции матки и плаценты в крови и моче не может дать достоверных данных о функции матки, плаценты и плода в динамике беременности и родах. В связи с этим возникает необходимость исследовать миометрий при различных физиологических состояниях организма женщины и для сравнения использовать данные изучения других биологических сред. В различные периоды беременности и в родах рецепторные белки миометрия обладают неодинаковой способностью к образованию комплексных соединений с гормонами и биологически активными веществами, что определяется физиологическими взаимоотношениями в системе мать — плод.

Многие данные, выявленные в процессе исследований, пока не могут достоверно интерпретироваться в связи с недостаточностью наших знаний о функции матки и других органов плода при беременности.

Биоэнергетические процессы

С момента возникновения циклических изменений в организме в связи с половым созреванием в матке происходят энергетические превращения, обеспечивающие пластические процессы и механическую (двигательную) функцию органа. С наступлением беременности эти процессы в тканях матки достигают высоких степеней интенсивности в связи с увеличением органа более чем в 20 раз и участием его в метаболизме плода.

В динамике родов метаболические процессы достигают наивысшего уровня, так как проявление сократительной активности матки, скелетных мышц, сердца и повышение функции других органов сопряжено со значительной затратой энергии. В основе биоэнергетических процессов лежит биологическое окисление, большая часть реакций которого осуществляется ферментами — переносчиками электронов. Вся система переноса электронов получила название дыхательной цепи. Некоторые авторы полагают (Kaminer, 1960, 1962), что биоэнергетические процессы сокращения мышечных клеток матки под действием серотонина обусловлены его влиянием на транспорт электронов. Высокая реактивность в образовании некоторых биологически важных комплексных соединений может быть объяснена их высокими электронодонорными свойствами. Эти комплексы и

осуществляют в дальнейшем перенос электронов на рецепторы клеточных структур.

Влияние серотонина на биоэнергетические процессы может осуществляться непосредственно — путем взаимодействия с ферментными системами клеток и их субклеточных структур и опосредовано — через органы нейро-эндокринной системы, регулирующие трофическую функцию тканей. Генерация энергии в биологических объектах происходит за счет синтеза и распада основных компонентов адениловой системы: $АДФ + \text{неорганический фосфор} \rightarrow АТФ \rightarrow \text{отщепление фосфата} + \text{свободная энергия} \rightarrow АДФ$. Затем цикл повторяется. Процессы фосфорилирования осуществляются в результате гликолиза и окисления с участием свободного кислорода. Энергетический метаболизм в нормально функционирующих клетках характеризуется тем, что окислительные реакции этого процесса прочно сопряжены с фосфорилированием.

Разобщение сопряженности окисления и фосфорилирования приводит к нарушениям энергетического метаболизма, что наблюдается при патологических состояниях, в частности при слабости родовой деятельности.

Процессы гликолитического фосфорилирования, в результате которых происходит превращение отдельных компонентов адениловой системы, протекают в анаэробных условиях в системе цитоплазматических мембран (С. А. Нейфах, 1967). При полном гликолитическом цикле (распаде гликогена) образуется большое количество энергии — три эфирных связи адениловой системы (АТФ). Анаэробный энергетический метаболизм в клетках не играет существенной роли в обеспечении функций животного организма, однако является крайне необходимым при нарушениях окислительного фосфорилирования, реализации экстремальных функций терморегуляции, активного транспорта веществ через клеточные мембраны и ряде других процессов.

Обмен углеводов в клетках животных может осуществляться и другим путем — в пентозофосфатном окислительном цикле, который до стадии глюкозо-6-фосфата протекает так же, как и гликолиз, а после этого характеризуется специфическими особенностями. В пентозном цикле АТФ не образуется, а накапливается НАДФ — 12 моль на 1 моль глюкозы, окисленной в этом цикле до CO_2 и H_2O . НАДФ служит источником энергии для многих реакций синтеза в клеточных структурах (С. А. Нейфах, 1967; Katz, Wall, 1972). В частности, эта система является единственной для синтеза свободных нуклеотидов и пентоз (рибоз), входящих в состав нуклеотидов, нуклеиновых кислот, коферментов и др.

В клетках тканей животных содержится неактивная фосфорилаза В и активная фосфорилаза А. В условиях интенсивной работы клетки фосфорилаза В превращается в фосфорилазу А под действием киназы фосфорилазы В (В. С. Ренин, 1967; Е. Л. Розенфельд, 1969). В целостном организме на активности фосфорилазы оказывают влияние гормоны и амины. Серотонин активирует фосфорилазу многих органов и тканей, в том числе и гладкомышечных органов. Механизм этого влияния включает активацию амином аденилатциклазы с последующим образованием 3', 5'-АМФ из АТФ (Monsour и др., 1960, 1962, 1963). При наличии в системе АТФ, Mg^{2+} (Mn^{2+}) или Ca^{2+} и белкового фактора 3', 5'-АМФ активирует превращение неактивной киназы В в активную киназу А (Bauchau и др., 1968; De Lange и др., 1968; Braudham и др., 1970).

Мышечное сокращение сопряжено с очень быстрой активацией фосфорилазы В при значительном опережении внутриклеточного баланса $АТФ \rightarrow АДФ + P_{неорг.}$ Полагают, что амины в реакции не участвуют, ответственным за этот процесс является Ca^{2+} (Triesen, 1969). Этот катион активирует аденилатциклазу и синтез 3', 5'-АМФ или непосредственно фосфорилазу В (Ozawa, Ebashi, 1967).

С целью определения рефлекторных механизмов действия серотонина мы провели специальные исследования (М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974). Кроликам в желудочки мозга вводили серотонин по 0,1 мг/кг. Введение серотонина повысило содержание глюкозы в крови с $69,3 \pm 4,4$ мг% (контроль) до $91,6 \pm 5,2$ мг%, соответственно увеличилась и концентрация молочной кислоты — с $27,9 \pm 2,7$ до $81,1 \pm 5,9$ мг%. В ткани матки небеременных кроликов уровень гликогена возрос с $64,9 \pm 6,9$ мг% (контроль) до $93,1 \pm 6,9$, глюкозы с $54,9 \pm 3,1$ мг% до $92,4 \pm 9,7$ мг%. Содержание молочной кислоты удвоилось ($31,2 \pm 1,8$ и $62,7 \pm 6,7$ мг%). Результаты исследования с метками гликогена и глюкозы (ацетат — C^{14} и глюкозы — C^{14}) показали, что увеличение накопления глюкозы в матке происходит за счет глюконеогенеза. Повышение концентрации молочной кислоты в крови и мышце матки может указывать на стимуляцию гликолитического пути превращения углеводов. Это подтверждают данные наших исследований активности киназы фосфорилазы В (М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974). Мы отметили, что под действием серотонина количество фосфорилазы А в миометрии увеличилось на 26% ($P < 0,05$). Существуют и другие механизмы регуляции обмена углеводов серотонином при введении его в организм и в случаях его естественного значительного накопления (миометрий при беременности).

Сущность окислительного фосфорилирования заключается в сопряженности реакций окисления с реакциями фосфорилирования АДФ неорганическим фосфатом с последующим образованием АТФ. Окислительное фосфорилирование сопряжено с окислением субстратов в цикле трикарбоновых кислот, а также с переносом электронов в дыхательной цепи.

На окисление одной молекулы глюкозы расходуется 6 молекул кислорода, 4 молекулы АТФ в гликолитическом цикле, 2 молекулы АТФ при субстратном фосфорилировании (окисление α -кетоглутаровой кислоты) в цикле Кребса и 34 молекулы АТФ при фосфорилировании дыхательной цепи (происходит в митохондриях клеток). Большая часть фосфатных связей сопряжена с транспортом ионов H^+ к молекулярному кислороду через систему переносчиков. Основным источником атомов H в системе дыхательной цепи имеется три пункта сопряжения, вследствие чего величина дыхательного контроля Р/О должна быть равна 3. При окислении α -кетоглутарата Р/О равно 4, а сукцината и α -глицерофосфата — 2.

Еще нет прямых доказательств того, что электронодонорные свойства серотонина влияют на процессы регуляции дыхания и сопряжения с ним окислительного фосфорилирования. Однако можно предполагать, что амин оказывает такое действие.

При исследовании митохондрий матки небеременных животных мы использовали в качестве субстратов дыхания сукцинат, α -кетоглутарат и α -глицерофосфат (М. Ф. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974). Потребление кислорода определяли манометрическим и полярографическим методом, сопряженность окисления с фосфорилированием — по потреблению кислорода при наличии в инкубационной среде полной (АТФ + гексокиназа + глюкоза или АДФ и неорганический фосфор) и неполной системы фосфорилирования (без АТФ и гексокиназы или АДФ), т. е. по контролю дыхания системами фосфорилирования рассчитывали величину Р/О (Чанс, Хаджихара, 1962). Отмечено, что митохондрии мышцы матки окисляют α -кетоглутарат до высокой степени (Р/О составляет $1,16 \pm 0,11$), а введение серотонина в желудочки мозга не изменяет потребления кислорода. При окислении сукцината и α -глицерофосфата повышается потребление кислорода и величины Р/О соответственно: контроль — $0,82 \pm 0,07$, опыт — $1,16 \pm 0,12$; $0,90 \pm 0,09$ и $1,20 \pm 0,09$).

Аналогичные опыты были проведены на беременных кроликах (2—30-й день), животным внутривенно вводили серотонин в дозе 0,4 мг/кг в течение 1 ч. Потребление кислорода в матке беременных кроликов по сравнению с небеременными было значительно выше при окислении сукцината и α -глицерофосфата и

не изменялось при окислении α -кетоглутората. Показатель дыхательного контроля был выше только при окислении сукцината. Внутривенное введение серотонина незначительно повышало потребление O_2 при окислении α -глицерофосфата и увеличивало Р/О с $1,14 \pm 0,13$ до $1,34 \pm 0,1$. При окислении α -кетоглутората несколько увеличивалось потребление кислорода и снижался Р/О. При окислении сукцината уменьшалось потребление кислорода и Р/О (контроль $1,6 \pm 0,17$, опыт — $1,0 \pm 0,16$). Как видно из представленных данных, у беременных кроликов по сравнению с состоянием вне беременности отмечается высокий уровень поглощения кислорода при окислении сукцината и α -глицерофосфата. Введение серотонина этим животным не приводит к существенным изменениям поглощения кислорода при окислении α -кетоглутората. Повышение Р/О у беременных кроликов указывает на то, что сопряженность окисления и фосфорилирования увеличивается до максимальных уровней. Введение серотонина не оказывает значительного влияния на этот процесс, так как в миометрии животных к этому периоду беременности накапливаются высокие уровни эндогенного серотонина.

Перенос электронов в дыхательной цепи катализируют 4 энзиматических комплекса: НАД- H_2 -КоQ-оксиредуктазу, сукцинат-КоQ-оксиредуктазу, восстановленный КоQ-цитрохром С-оксиредуктазу, цитохром-С-оксидазу. Мы отметили, что у интактных беременных кроликов (28—30-й день) активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в 1,5—2 раза выше, чем у небеременных. У беременных кроликов под воздействием серотонина активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы увеличивается почти в 2 раза, что указывает на значительное возрастание энзиматических процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, обусловленных переносом электронов. В предродовом периоде и особенно в родах происходит значительная перестройка биоэнергетических процессов, которые уже не могут быть обеспечены энергией, получаемой при гликолизе. Для обеспечения этих процессов включаются сложные регуляторные механизмы, активирующие окислительное фосфорилирование. Повышается активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, содержащейся не только в матке, но и в мозге (М. Д. Курский, 1972), что указывает на участие центральных механизмов в регуляции репродуктивной функции и родового акта.

Внутри клетки АТФ-азы обеспечивают использование энергии, аккумулированной в пирогосфатной связи при перемещении фосфата между двумя соединениями с богатой энергией фосфатной связью. АТФ-азы активируются многими ионами метал-

лов: Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; $\text{Mg}^{2+} + \text{Ca}^{2+}$ и Mg^{2+} , K^+ , Na^+ . Необходимо отметить, что Ca^{2+} и Mg^{2+} являются конкурентными ионами. Каждая АТФ-аза, активируемая различными ионами, обеспечивает обмен определенного конкретного физиологического процесса в клеточных структурах. В настоящее время установлено, что специфично действующие АТФ-азы связаны в мембранах с kontraktilной структурой белков, сократительная функция которых сопряжена с использованием энергии гидролиза — АТФ и выталкиванием воды. Эти процессы стимулируют ионы Mg^{2+} и Ca^{2+} и ряд других двухвалентных катионов — активаторов АТФ-азы (Т. Б. Казакова, 1957; С. А. Нейфах, 1967; Vigers, Zigler, 1968). Были высказаны предположения, что АТФ-азы, содержащиеся в клетках матки, печени, мозга и других органов, обеспечивают структуру и функцию мембран, в том числе и активный транспорт ионов против градиента их концентрации за счет процессов окисления и фосфорилирования в цепи дыхания. Они также обеспечивают энергией все другие kontraktilные структуры клетки. Поэтому функция kontraktilной системы гладкомышечных клеток матки, как и других органов, находится в прямой зависимости от накопления АТФ, АТФ-азной активности сократительных белковых комплексов и ионного состава среды. Вся эта система находится под контролем гуморальных факторов фетоплацентарного комплекса.

М. Д. Курский (1974) изучил влияние серотонина на Mg^{2+} -зависимую АТФ-азу в мышце матки перед родами. Им установлено, что внутрижелудочковое введение серотонина не изменяет Mg^{2+} -активируемую АТФ-азу в гомогенатах и митохондриях клеток миометрия и повышает ее в микросомах. При внутривенном введении амина Mg^{2+} -АТФ-азная активность повышается в гомогенате и микросомах клеток и не изменяется в митохондриях.

Автор высказывает предположение, что активирование Mg^{2+} -АТФ-азы может свидетельствовать о сопряжении дыхания с процессами окислительного фосфорилирования, так как в этих условиях отмечаются более высокие показатели Р/О и образование макроэргических соединений.

Плацента является источником образования половых гормонов и биологически активных веществ и оказывает влияние на миометрий и сосуды матки не только через эту систему, но и через нервно-рефлекторные механизмы. Однако у исследователей нет единого мнения о роли плаценты в возникновении и развитии родовой деятельности и степени ее влияния на угнетение сократительной функции матки. Представляет интерес изучить энергетический метаболизм в плаценте при первичной слабости

родовой деятельности и дать оценку степени возможных взаимных влияний этих изменений в процессе родов. Н. В. Будько, В. Е. Радзинский (1974) исследовали дыхание и окислительное фосфорилирование субклеточных структур плаценты при нормальной родовой деятельности и осложненной слабостью родовых сил.

Забор ткани плаценты проводили сразу после ее спонтанного рождения или получали при кесаревом сечении. Ткань плаценты помещали в изотонический раствор хлористого натрия (0,9%) и охлаждали до 0°С, в дальнейшем все манипуляции проводили на льду. Дыхание ткани плаценты определяли на аппарате Варбурга в течение 1 ч и полярографическим методом. Для установления значения отдельных звеньев дыхательного цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) к исследуемой ткани добавляли каталитические концентрации ($16 \cdot 10^{-4}$) лимонной и янтарной кислот, которые служили субстратом окисления. Потенциальную активность гликолиза определяли, добавляя к раствору глюкозу и фтористый натрий. Неорганический фосфор определяли по Фiske Суббароу. Выделение митохондрий проводили на ультрацентрифуге при температуре от -3 до -5°C в течение 20 мин с последующим контролем под электронным микроскопом (отмечалась высокая степень чистоты выделения митохондрий). Белок определяли по Лоури. В каждом опыте производили определение Р/О.

Многие исследователи, изучавшие плаценту в динамике беременности, отмечают, что в поздние ее сроки и особенно ко времени родов наблюдается «старение» плаценты и ослабление ее дыхательной функции (Т. Д. Задорожная, 1967; В. К. Тищенко, 1969; Boyd, Hamilton, 1965, и др.). Морфологические исследования подтверждают наличие изменений в ворсинках хориона и сосудах плаценты (Брусиловский, 1968; А. А. Коган, 1970, и др.). Наряду с инволютивными процессами выявлены зоны активной регенерации эпителиального покрова ворсин.

Одним из основных видов энергетического метаболизма является окислительное фосфорилирование, по степени напряженности его можно судить о функциональной активности органа. Исходя из данных литературы о различной функциональной активности ткани плаценты центральных и периферических участков, мы провели исследования отдельно по каждому участку. При нормальных родах потребление O_2 тканью центральных участков плаценты (среднее 12 плацент) составляло $15,77 \pm 1,19$ мкА $\text{O}_2/\text{г}$ ткани, периферических — $13,99 \pm 1,04$ мкА $\text{O}_2/\text{г}$. Достоверного различия дыхательной функции между ними выявлено не было. При исследовании смеси ткани плацент разных участков (11 плацент) поглощение кислорода составило 14,24 мкА/г ткани. Условно мы приняли этот показатель за норму. При слабости родовых сил и продолжительности родов до 40,8 ч поглощение кислорода гомогенатом снизилось до $3,91 \pm$

$\pm 0,59$ мкА/г ткани. При длительности родов 18—24 ч поглощение кислорода составило 9,7 мкА/г ткани, при продолжительности родов 60 ч и больше — 2,4 мкА/г ткани.

При определении поглощения кислорода в присутствии субстратов окисления гликолитического цикла (глюкоза), окислительного цикла трикарбоновых кислот (цитрат, сукцинат), а также цистеина — носителя SH-групп — получены следующие результаты. В ткани плаценты рожениц с нормальным течением родов (продолжительностью 8—16 ч) только сукцинат значительно усиливает поглощение кислорода (на 31,3%). При добавлении указанных субстратов окисления к гомогенату плаценты женщин со слабостью родовой деятельности цитрат увеличивал показатели поглощения в 3 раза, сукцинат — в 5 раз, цистеин и глюкоза — в 2,5 раза. Можно предполагать, что при слабости родовой сил содержание субстратов окисления в плаценте недостаточное. При добавлении их показатели поглощения кислорода восстанавливаются до уровня ткани плаценты, полученной при нормальных родах.

В связи с тем, что митохондрии вырабатывают, накапливают и распределяют энергию в клетках, представляло интерес определить поглощение ими кислорода при нормальной и слабой родовой деятельности. В качестве субстратов окисления мы использовали сукцинат, α -глицерофосфат и α -кетоглутарат. Было выявлено, что при нормальных родах добавление сукцината увеличивает поглощение кислорода митохондриями на 50%, α -глицерофосфата и α -кетоглутарата — в 2 раза. При слабости родовой деятельности субстраты окисления не оказывают существенного влияния на поглощение кислорода, за исключением α -кетоглутарата, который в небольшой мере усиливает дыхание.

Значительно снижается окислительное фосфорилирование в митохондриях ткани плаценты при слабости родовой деятельности. При нормальных родах Р/О при добавлении сукцината составляет $1,4 \pm 0,05$, α -кетоглутарата — $2,1 \pm 0,3$ и α -глицерофосфата — $1,9 \pm 0,27$, при слабости родовой деятельности, соответственно, $0,8 \pm 0,08$, $1,1 \pm 0,03$ и $0,77 \pm 0,11$. Результаты наших исследований, изложенные ранее, подтверждают наличие разобщения дыхания и окислительного фосфорилирования в матке при слабости родовой деятельности. Как видно из представленных данных, в плаценте происходят такие же изменения энергетического обмена, как и в миометрии. Однако мы не можем утверждать, что при первичной слабости родов нарушение окислительного метаболизма в матке предшествует аналогичным изменениям в плаценте или наоборот. Более вероятно, что выявленные нами изменения возникали одновременно и являлись

следствием глубоких нарушений гормональной функции фетоплацентарного комплекса, обеспечивающего включение указанных выше процессов, или недостаточной специфической реакции клеточных структур этих органов на гормональные стимулы.

Таким образом, усиление процессов гликолиза приводит к низкому уровню поглощения кислорода плацентой. Вследствие этого быстро расходуются запасы углеводов в плаценте и накапливаются значительные концентрации лактата, который диффундирует в кровь плода, околоплодную среду и кровь межворсинчатого пространства. Декомпенсированный ацидоз в крови плода, выявляемый при слабости родов, есть следствие значительных нарушений окислительного метаболизма в матке и плаценте, что необходимо учитывать при разработке схем лечения этой акушерской патологии.

НАРУШЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

Клиническая оценка нормальных родов и различных их нарушений

Родовой акт — сложный физиологический процесс, сущность которого заключается в изгнании плода и последа, закончивших цикл утробного развития. Включение системных процессов, определяющих начало родов и их течение, наследственно закреплено в организме матери. У большинства женщин роды наступают через 40 недель (260—280 дней после зачатия). У 4—5% всех доносивающих беременность — раньше 38 недель (преждевременные роды) и в 1,5—2,5% — в 42 недели и позже (запоздалые роды).

Роды характеризуются спонтанно возникающим сокращением всех гладкомышечных клеток тела матки с последующим раскрытием шейки матки и перемещением плода по родовым путям за пределы материнского организма. После рождения плода происходит отторжение эмбриональных тканей, удалением которых и заканчивается этот процесс. С наступлением беременности сократительная активность большей части гладкомышечных клеток блокирована, однако небольшое количество их непрерывно сокращается, о чем можно судить по величине пиковых потенциалов миометрии, определенных в целостном организме и *in vitro* с использованием полоски и даже одной клетки. Следовательно, абсолютного физиологического покоя всех

гладкомышечных клеток матки при беременности не наблюдается, при ее нормальном течении до развития родовой деятельности не отмечается и спонтанной возбудимости матки.

Уже за 2—3 недели до наступления родов клиническими методами исследования можно обнаружить у большинства рожениц повышение тонуса миометрия и возбудимости матки на механические раздражения, что проявляется увеличением внутриматочного давления. О высокой степени возбудимости в предродовой период могут даже свидетельствовать клинически определяемые тотальные сокращения матки (схватки). Сила этих сокращений не достигает силы родовых схваток и не сопровождается сглаживанием или раскрытием шейки матки. Важным звеном в предродовой перестройке деятельности миометрия является потеря запирающей функции мышц шейки матки. Функция этого отдела матки имеет большое значение для сохранения беременности и физиологического течения родов, она определяется влиянием фетоплацентарного комплекса и нервно-рефлекторных реакций беременной. На протяжении всей беременности, шейка матки остается закрытой, независимо от объема ее полости (многоплодие, многоводие, крупный плод). Тотальное сокращение гладкомышечных клеток тела матки, по-видимому, через систему спинальных рефлексов приводит к снижению тонуса мышц шейки матки, следствием чего является ее более легкое растяжение (сглаживание и раскрытие).

Клинические наблюдения показывают, что в предродовом периоде у некоторых женщин подавление запирающей функции шейки матки возникает за 3—5 дней до начала возникновения родовой деятельности и даже раньше. Это дает основание считать, что релаксация мышечных структур миометрия этого отдела и возникновение спонтанно возникающей родовой деятельности имеют различные механизмы включения. Даже открытие шейки матки на 2—4 см может не сопровождаться родовыми сокращениями, что подтверждается методами регистрации. У большей части женщин снижение запирающей функции мышц шейки матки совпадает по времени с развитием родов и увеличивается по мере усиления сокращений матки. Следует также отметить, что у некоторых рожениц роды наступают при сохранении запирающей функции шейки матки, что в дальнейшем значительно осложняет течение родов. Степень проявления релаксации шейки матки в предродовом периоде и в начале родовой деятельности не всегда определяет характер дальнейшего течения родов. Релаксация распространяется не только на мышцу шейки матки, но и на весь миометрий. Многие акушеры процесс потери запирающей функции мышц шейки матки

называют «созреванием шейки». Мы считаем, что этот термин неудачен и не отражает физиологической сущности данного процесса.

Физиологические роды возникают на фоне более высокого тонуса миометрия тела матки, чем в последнем триместре беременности, однако у некоторых повторнородящих тонус миометрия повышается с появлением родовой деятельности. Для нормального течения родов тоническое состояние матки является важным фактором своевременного окончания родов.

Существует мнение, что роды (с начального их периода) характеризуются достаточно четким ритмом возникновения каждой последующей схватки. У большей части рожениц такая закономерность наблюдается. Однако у некоторых женщин, у которых роды находятся в пределах физиологических норм, сокращения возникают различной амплитуды и продолжительности, ритм возникновения их нарушен. С приближением второго периода родов все меньше рожениц этой группы сохраняют ритмичность сокращения матки.

При нормальной родовой деятельности цикл сокращения миометрия (схватка) находится в пределах 1—2 мин, причем сокращение и расслабление происходит за равные промежутки времени. Для определения сократительного цикла матки применяют метод пальпации, однако он позволяет установить только достаточно выраженное сокращение матки (начало и конец изменений напряжения ее). Для регистрации сокращений матки предложено большое количество методов, основанных на регистрации механической активности (наружные методы гистерографии), изменения давления внутри амниотической полости (косвенные методы регистрации сокращений) и непосредственной записи сокращения тензодатчиками, расположенными на внутренней поверхности матки или в толще миометрия. Разработаны методы регистрации электрических потенциалов мышцы матки.

Для практического применения можно рекомендовать методы наружной гистерографии с пьезокристаллическими датчиками и даже более инертные мембранные датчики, конструкция которых весьма проста. Промышленность выпускает телеметрические аппараты, регистрирующие внутриматочное давление. Датчик вводят между мышечной стенкой и оболочками, изменение электрического поля датчика при сокращении матки регистрируют специальным аппаратом. Число циклов сокращения матки (схваток), необходимых для всего периода родов, варьирует в значительных количествах и зависит, по нашим данным, от ряда факторов: силы и длительности сокращения,

соотношения между размерами плода и родовыми путями, степенью подавления запирающей функции матки. При нормальных родах сила сокращения миометрия тела матки составляет 70—110 мм рт. ст. (при измерении внутриматочным датчиком). Если роды продолжаются в течение 16—18 ч (первородящие), наблюдается 160—180 схваток за весь период, что в среднем составляет около 10 схваток за 1 ч родов. Наиболее продолжительные циклы сокращений отмечаются в третьем периоде родов. У повторнородящих при средней продолжительности родов 12—14 ч количество схваток меньше на 20—40.

Наши наблюдения показывают, что за последние годы постепенно возросло число родов с отклонением от средних данных их продолжительности и ритма фаз сокращений матки. В большей мере это обусловлено увеличением количества случаев беременности крупным плодом. В таких случаях объем матки значительно увеличивается, изменяется тонус и возбудимость гладкомышечных клеток.

Клиническую оценку динамического процесса родов необходимо проводить не реже одного раза в течение 1 ч в первом периоде родов и через каждые 3—5 потуг — во втором периоде.

Клиницисты выделяют две основные формы нарушений родовой деятельности: слабость сокращений и чрезвычайно интенсивные сокращения миометрия. Первая группа аномалий родовой деятельности получила название слабости родов, вторая — стремительных родов. Слабость родов может возникать первично — с начала появления родовой деятельности и вторично — после ослабления нормальных сокращений матки, что обычно наблюдается в конце первого или в начале второго периода родов. Частота слабости родовой деятельности составляет 7—8% количества всех родов. Слабость родовой деятельности проявляется затяжными родами, продолжительность которых почти всегда свыше 1,5—2 суток. Чрезмерно бурная родовая деятельность приводит к сокращению продолжительности родов до 3—4 ч. Слабость родов у различных рожениц проявляется неодинаково. У некоторых рожениц различные виды патологии сокращения могут проявляться в разные по времени периоды родов. Можно отметить несколько вариантов клинического течения слабости сокращения миометрия.

1. Снижение силы каждого сокращения матки, что выражается в более низких показателях внутриматочного давления и меньшей высоте гистерограмм. При этой патологии может сохраняться ритм сокращений матки, однако для перемещения плода по родовому каналу и раскрытия шейки матки требуется значительно больше времени, чем при нормальных родах. У ча-

сти рожениц данная патология может сочетаться с изменением ритма сокращений матки, что указывает на нарушение возбудимости нервно-мышечных структур органа.

2. Снижение тонуса мышечных структур матки и слабость сократительной функции ее; таким сочетанием характеризуется первичная слабость родовой деятельности, генез этих изменений, по-видимому, имеет общие закономерности. В динамике беременности тоническое состояние миометрия определяет форму матки и пространственное расположение плода по отношению к ее стенкам, постоянство внутриматочного давления, при котором функция плаценты, кровотока в матке и эмбриональных структурах находятся на оптимальном уровне.

Снижение тонуса мышечных структур матки может приводить к переполнению венозной сети матки кровью, усугублять нарушение метаболизма в гладкомышечных клетках ее, плаценте и органах плода. Такое состояние можно обнаружить методом реографии.

Все отделы матки вовлекаются в процессы сокращения в короткие, несовпадающие одни с другими промежутки времени, не оказывая существенного влияния на раскрытие шейки матки и продвижение плода по родовому каналу.

3. Сегментарный характер сокращений матки; является следствием нарушения возбудимости и проводимости возбуждения по нервно-мышечным структурам матки. При нормальной родовой деятельности очаг возбуждения сокращения миометрия возникает в одном из верхних ее отделов (трубно-маточный отдел) и распространяется вниз, скорость волны возбуждения матки составляет 2 м/мин. При патологических состояниях матки волна возбуждения не распространяется на весь миометрий и постепенно погашается вдали от очага возбуждения. Могут одновременно или в разные промежутки времени возникать другие очаги возбуждения, которые так же как и предыдущий погашаются в пределах определенного сегмента матки.

Данную патологию можно выявить у части рожениц методом пальпации матки и многоканальной гистерографии.

4. Вторичная слабость сократительной функции матки; у большинства женщин характеризуется утомлением мышечных структур матки. При развитии утомления нарастает несоответствие между механической активностью и биоэнергетическими процессами, обеспечивающими сократительную функцию органа. Клинически вторичная слабость проявляется сначала снижением силы сокращения матки, затем урежением частоты схваток (торможение процессов самовозбуждения органа) с последующей почти полной ее моторной инертностью.

5. Спазм мускулатуры матки; при этой патологии родов гладкомышечные клетки миометрия находятся в состоянии длительного гипертонического сокращения (до 2—3 мин и больше). Нередко нарушается физиологическое взаимоотношение функции тела и шейки матки. Если при нормальных родах сокращение мышц тела матки вызывает рефлекс расслабления мышц шейки матки (рефлекс ингибиции запирающей функции шейки), то при гипертонической форме сокращения может быть одновременное сокращение всех ее мышечных структур.

Усиление запирающей функции шейки матки в родах полностью погашает эффект сокращения мышц тела матки. Клинически эта аномалия родов проявляется длительными и почти всегда очень болезненными схватками, сопровождающимися различной степени нарушениями сердцебиения плода вследствие ухудшения кровотока в маточных сосудах и межворсинчатом пространстве. При длительном течении нарушения сокращения миометрия всегда развивается нарастающее ослабление схваток, вплоть до развития инертности матки. Болевой синдром может оказывать неблагоприятное влияние на функцию других органов и систем.

У значительного количества женщин слабости родовой деятельности предшествует повышенная ломкость оболочек плодного пузыря. По нашим данным, при различных видах слабости родов у 30,7% рожениц отмечалось преждевременное, а у 29,8% — раннее излитие вод. Повышенная ломкость плодных оболочек не рассматривается как причина слабости родов (эти две патологии могут иметь общий генез), однако при сочетании ее со слабостью родов ухудшается прогноз родов для матери и плода.

6. Инертность матки в родах; состояние, при котором первичная слабость заканчивается полным прекращением сократительной деятельности органа и потерей его реакции на препараты утеротонического действия — окситоцин, серотонин и алкалоиды спорыньи. Матка рожениц не реагирует или реагирует крайне слабо на механические раздражители, растяжение шейки и влагалища. Проявляется эта патология в некоторых случаях с излитием вод, а чаще в начале или середине первого периода родов при открытии шейки матки на 2—6 см.

Клиническое течение данной патологии родов характеризуется постепенным угасанием схваток при вполне удовлетворительном общем состоянии рожениц. При длительном безводном периоде почти всегда развивается эндометрит, в связи с чем еще в большей степени блокируется сократительная функция миометрия.

Неоднократно проводимые попытки изменить возбудимость матки у этой группы рожениц успеха не имели. Внутримышечное введение эстрадиола-дипропионата, внутривенное введение окситоцина и серотонина обычно не вызывает восстановления нормальных схваток. У части рожениц удается вызвать кратковременные нарушения сокращения миометрия, но они не приводят к увеличению степени открытия шейки матки.

Длительное течение родов увеличивает возможность развития послеродовой инфекции. Частота ее при нарушениях родовой деятельности в 6 раз больше, чем при нормальных родах, даже при условии проведения комплекса профилактической антибактериальной терапии. Аномалии родовой деятельности являются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Из общего числа рожениц со слабостью родовой деятельности у 37,4% возникает патологическая кровопотеря (свыше 400 мл) в родах или раннем послеродовом периоде. Она в значительной степени осложняет течение возникшей родовой инфекции и является главной причиной материнской смертности. Все это указывает на важность данной проблемы и необходимость ее изучения в теоретическом и практическом аспектах.

Слабость родовой деятельности

Наряду с изучением патогенеза слабости родовой деятельности мы проанализировали большое количество историй родов женщин со слабостью родовой деятельности (материалы родильных учреждений Киева). В группу данной патологии были отнесены роженицы с клиническими признаками слабости схваток или потуг, у которых применялись методы стимуляции сократительной функции матки или роды продолжались больше 36 ч.

На 40 554 родов слабость родовой деятельности выявлена у 3171 роженицы (7,79%). Удельный вес первородящих составляет 84,5% и повторнородящих — 15,5%, вторые роды — 12,7%, третьи — 2,2%, четвертые и более — 0,6%. Эти данные подтверждают наше мнение о том, что первые роды представляют собой фактор, выявляющий состояние наследственно закрепленных механизмов, включающих на разных этапах развития беременности функцию отдельных органов и систем, а также процесс родов, обеспечивающий рождение плода и сохранение его физиологического состояния при прохождении по родовому каналу. Следует отметить, что за последнее десятилетие число первородящих в группе этой патологии значительно увеличилось. По данным П. А. Белошапко (1950), слабость родовой деятель-

ности отмечалась у 5,7% рожениц, А. М. Фой и соавторов (1952) — у 4,4%, М. И. Анисимова (1955) — у 5,9%; А. И. Петченко (1956) — у 7,4%; А. М. Оленевой (1958) — у 1,6%, М. А. Петрова-Маслакова и соавторов (1958) — у 2,8%; Н. С. Бакшеева (1969) — у 7,09%. В связи с этим особенно актуальной стала разработка индивидуальных методов профилактики и более тщательной оценки данных анамнеза.

У значительного количества рожениц слабости родовой деятельности предшествует патология состояния оболочек плодного пузыря; у 31,4% рожениц наблюдалось преждевременное, а у 30,5% — раннее излитие вод. Создается убеждение в том, что слабость родов и повышенная ломкость оболочек плодного пузыря у 61,9 рожениц имеют общие причины. Мы уже отмечали выше, что у некоторых женщин с данной патологией возникает преждевременная релаксация шейки матки, что повышает возможность разрыва оболочек при наличии дефектов их структуры. У женщин со слабостью родовой сил несвоевременное излитие вод возникает более чем в 10 раз чаще по сравнению с роженицами с нормальным течением родов.

У 49,8% рожениц со слабостью родов отмечены в прошлом аборт: искусственные — у 37,3% и самопроизвольные — у 12,5%. Как известно, искусственное прерывание беременности может оказывать неблагоприятное влияние на развитие последующей беременности и родов вследствие нарушений гормональной функции яичников и плаценты, а также анатомических дефектов структуры миометрия. Самопроизвольный аборт возникает в результате указанных выше нарушений, обусловленных проведенным ранее искусственным абортом либо врожденной или приобретенной недостаточностью функции яичника. Срочные роды в этой группе наблюдались у 76,8%, в сроки развития беременности до 38 недель — у 2,8% и 42 недели и позже — у 20,4% женщин.

Затяжные роды, независимо от их генеза, значительно увеличивают частоту применения оперативных методов родоразрешения. Во врачебных стационарах Украины, охватывающих городские родильные учреждения, а также сельские центральные и номерные больницы (1971), основные оперативные методы родоразрешения применены в 29,15 случая на 1000 родов. Наиболее часто проводились вакуум-экстракция плода — 16,01 на 1000 родов, кесарево сечение — 8,2 на 1000 родов, акушерские щипцы — 3,54, извлечение плода за ножку — 1,5 и плодоразрушающие операции — 1,3 на 1000 родов.

Слабость родовой деятельности и сопутствующие ей патологические состояния матери и плода более чем в 9 раз чаще обу-

словливали применение описанных выше оперативных методов родоразрешения (269 на 1000 родов). Причем вакуум-экстракция плода проводилась чаще почти в 10 раз (151 на 1000 родов), акушерские щипцы — в 12 (42 на 1000), плодоразрушающие операции — в 13 раз (17 на 1000).

Патология сокращения матки в родах возникает в результате действия нескольких факторов, своевременное выявление которых поможет клиницисту назначить наиболее эффективные методы коррекции нарушенной функции. Учитывая, что эстрогены являются основным соединением, которое способно вызвать рост всех тканевых элементов матки и создать оптимальные уровни накопления целого комплекса других биологически активных соединений, обеспечивающих многие звенья пластических и энергетических процессов, можно полагать, что снижение уровня этих гормонов в рецепторных белках матки может явиться причиной нарушения ее сократительной функции. В настоящее время можно только по косвенным признакам судить о генезе слабости родов как эстрогенной недостаточности, так как методы выявления эстрогенов в рецепторных белках матки пока не вышли за пределы экспериментальных исследований.

Мы изучали биохимические и морфологические изменения при слабости родовой деятельности. Как уже отмечалось, в процессе развития беременности и в родах в миометрии увеличивается количество катехоламинов. Слабость родовой деятельности сопровождается снижением количества этих гормонов, определяющих некоторые метаболические и биофизические процессы в гладкомышечных клетках. Чтобы установить, как изменяется содержание катехоламинов в миометрии при слабости родов, мы провели эксперименты на беременных кроликах, у которых вызывали утомление рога наложением на него кольца. Время утомления рога, плоды которого не могли быть рождены вследствие наличия непреодолимого препятствия, учитывалось с момента рождения последнего плода свободным рогом и составляло в среднем около 2 ч. В свободном роге суммарное содержание катехоламинов составляло 5,52 мкг%, из них адреналина — 2,48, норадреналина — 3,04. При утомлении рога в течение 2 ч содержание катехоламинов снижалось до 3,79 мкг%, адреналина — 1,61 мкг%, норадреналина — 2,18 мкг%. Столь значительное снижение катехоламинов отражает нарушение тех звеньев метаболизма и биофизических процессов, которые находятся в зависимости от содержания их в тканях.

В связи с тем, что серотонин играет важную роль в функции матки, представляло значительный интерес изучить содержание этого амина в крови, мышце матки и околоплодной среде при

Таблица 8

*Содержание серотонина в крови, матке и околоплодной среде
при слабости родовой деятельности*

Объект исследования	Нормальные роды		Слабость родовой деятельности	
	первый период	второй период	первый период	второй период
Кровь	52,0	73,0	35,0	25,0
Матка	101,0	75,0	177,5	61,7
Околоплодные воды	79,1	122,1	37,4	49,2
Плацента	85,4	85,0	53,9	24,3

первичной слабости родовых сил в середине первого периода родов (открытие шейки 6—9 см) и в начале второго периода (табл. 8).

Полученные данные показали наличие общей закономерности уменьшения содержания серотонина во всех исследованных биологических объектах. При анализе показателей отдельных рожениц выявлено соответствие между уровнем серотонина и характером родовой деятельности. Чем больше степень и длительность нарушения сократительной функции матки, тем ниже содержание серотонина не только в матке, но и в плаценте и околоплодных водах. Можно предполагать, что изменение оптимальных концентраций серотонина в гладкомышечных клетках вызывает торможение серотонинзависимых биохимических и биофизических реакций, их можно восстановить парентеральным введением этого соединения.

Низкое содержание серотонина в матке может быть следствием угнетения его синтеза или более высокого уровня активности МАО, которая разрушает этот амин. Нами также установлено, что при длительно продолжающейся слабости родовых сил, когда отчетливо выявляются выраженные морфологические изменения в гладкомышечных клетках матки, уровень активности МАО повышается в еще большей степени. Вероятно, что снижение уровня катехоламинов и серотонина обусловлено высокой активностью фермента МАО. Так как через сосуды матки протекает в течение 1 мин значительное количество крови, постепенное его разрушение в миометрии может привести к уменьшению этих аминов в крови. Это подтверждается в отношении серотонина.

При экспериментально вызванной слабости сокращения рога матки в течение 2 ч (мы рассматриваем это как высокую сте-

пень утомления органа) выявлена та же закономерность снижения содержания серотонина. При нормальном сокращении рога матки концентрация серотонина была высокой и составляла 231,0 нг/г сырой ткани. Через 2 ч утомления уровень амина снизился до 160,0 нг/г (на 30,8%). Очевидно, более длительная экспозиция утомления могла привести к еще большему снижению содержания катехоламинов и серотонина.

Из адениловых нуклеотидов мы определяли АТФ, АДФ, 5-аденозинмонофосфат (5-АМФ) и 3', 5'-АМФ. АТФ и АДФ относятся к соединениям с высоким содержанием энергии, высвобождение которой сопряжено с отщеплением одной фосфатной группы. При физиологических родах содержание АТФ в миометрии существенно не изменяется, так как происходит ее непрерывный ресинтез в основном за счет интенсивности окислительных процессов конечных продуктов гликолиза.

В миометрии беременных кроликов среднее содержание АТФ составляло 70,85 мкмоль/100 г сырой ткани. После 2 ч сокращения рога с наложенным кольцом (полное угнетение сокращения) количество АТФ уменьшалось до 47,31 мкмоль. Так как АТФ в сокращающейся матке синтезируется в основном за счет энергии гликолиза и последующего окисления пирувата в цикле трикарбоновых кислот, можно предполагать, что низкий уровень содержания АТФ есть следствие нарушения окислительных процессов в клеточных структурах миометрия или подавления его синтеза. Возможно наличие действия обоих механизмов.

Слабость родовой деятельности сопровождается накоплением больших количеств лактата в миометрии женщин, что указывает на превалирование гликолиза над окислением. Высокие концентрации лактата в миометрии могут обуславливать смещение оптимальных уровней рН до величин, при которых тормозится окисление и нарушается ионный состав среды.

Содержание АДФ в утомленном роге матки уменьшается меньше, чем АТФ и составляет: у контрольных животных — 15,05 мкмоль/100 г, у кроликов с утомленным рогом — 11,88 мкмоль. Концентрация 5-АМФ увеличивается незначительно, увеличение содержания 3', 5'-АМФ достигает больших величин (в 2,6 раза).

В последние годы многие исследователи изучали роль 3', 5'-АМФ в жизнедеятельности организма.

Существует мнение, что 3', 5'-АМФ является посредником действия на функцию клеточных структур ряда биологически активных веществ. По данным Szego, Davis (1967), концентрация 3', 5'-АМФ в тканях находится в прямой зависимости от синтеза ее аденилатциклазой и разрушения специфической для

этого нуклеотида фосфодиэстеразой. Аденилатциклаза содержится во многих органах и экскретах организма животных и человека. Фосфодиэстераза находится также во всех тканях, содержащих 3', 5'-АМФ. Гормоны и биологически активные вещества, посредником действия которых является цикломонофосфат, стимулируют синтез фосфодиэстеразы. Установлено, что катехоламины, глюкокортикоиды, половые гормоны и инсулин, а также вещества медиаторного действия (ацетилхолин, гистамин, серотонин) оказывают различное влияние на синтез монофосфата и активность аденилатциклазы в тканях.

В матке динамическое равновесие активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы регулируется действием эстрогенов (Szego, Davis, 1967). Мы уже отмечали, что вне и при беременности матка под действием оптимальных количеств эстрогенов (даже на фоне нормальной функции яичников вне беременности и фетоплацентарного комплекса при беременности) приобретает способность спонтанной возбудимости и нередко восстанавливает саморегулирующий ритм, тонус и силу сокращений. Szego и Davis обнаружили, что у кастрированных животных матка отвечает синтезом большого количества циклического 3', 5'-АМФ уже через 15 мин после введения эстрогенного гормона.

Возможно, что эстрогены не непосредственно, а опосредованно через высвобождение гормонов (адреналина) и биологически активных аминов (гистамина, серотонина) стимулируют функцию аденилатциклазной системы. В этом случае амины могут служить вторым после гормонов посредником действия на функцию тканей через систему 3', 5'-АМФ (третий посредник). Регуляция синтеза 3', 5'-АМФ в матке под действием эстрогенов может проявляться изменением ионной проницаемости мембран, сопровождающимся активацией аденилатциклазы и угнетением фосфодиэстеразы. Активация аденилатциклазы эстрогенами и катехоламинами может быть подавлена агентами, блокирующими β -адренорецепторы (пропроналол, 11-окси- и 17-гидрокортикостероиды).

В динамике беременности в матке накапливаются половые гормоны, катехоламины, серотонин и, по-видимому, другие биогенные стимуляторы, оказывающие влияние на образование запасов посредника их действия — 3', 5'-АМФ. При слабости родовой деятельности, вызванной экспериментально 2-часовым утомлением рога матки, мы обнаружили уменьшение содержания в миометрии серотонина и катехоламинов и одновременно значительное увеличение количества 3', 5'-АМФ.

Если оптимальные уровни эстрогенов, катехоламинов, серотонина и Са к концу беременности стимулируют накопление

3', 5'-АМФ, то механизмы его при слабости родовой деятельности должны быть иными.

Triner и соавторы (1970) отметили, что изменение уровня 3', 5'-АМФ оказывает значительное влияние на тонус и сократительную способность мышцы матки. Высокие уровни цикломонофосфата тормозят сократительную функцию гладкомышечных клеток. При слабости родовой деятельности синтез большого количества 3', 5'-АМФ, вероятно, связан с угнетением окислительного цикла трикарбоновых кислот и повышением концентрации в гладкомышечных клетках лактата и пирувата. Как показали исследования, пируват стимулирует активность лактатдегидрогеназы (М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974). Этот процесс можно рассматривать как защитный эффект на нарушение энергетического метаболизма или перераспределение Ca^{2+} в клеточных структурах миомерия. Установлено, что 3', 5'-АМФ повышает Ca^{2+} -связывающую способность микросомальной фракции гладкой мускулатуры кишечника кролика. Кинетика возрастания Ca^{2+} аналогична кинетике расслабления мышц под влиянием 3', 5'-АМФ (Andersson, Nilsson, 1972). Учитывая это, можно сделать заключение, что в данном случае вследствие уменьшения количества свободного Ca^{2+} в миоплазме снижается механическая активность контрактильных белков — актомиозина, в результате чего мышца расслабляется.

Как видно из приведенных выше данных, накопление 3', 5'-АМФ в гладкомышечных клетках матки при беременности имеет иные механизмы стимуляции, чем при слабости родовой деятельности. Однако конечный эффект действия на контрактильную систему клеток миомерия беременных и рожениц со слабостью родовых сил может быть таким, как мы описали выше. В миомерии некоторых рожениц, подвергшихся кесареву сечению, при продолжительной и ослабленной родовой деятельности (клинически узкий таз) выявлены высокие уровни 3', 5'-АМФ, что согласуется с экспериментальными данными. Результаты исследований дают нам основание рекомендовать применять в клинической практике для лечения слабости родовой деятельности эстрогены, серотонин и Са, а также средства и методы, восстанавливающие окислительное фосфорилирование — основной источник энергии.

Сократительная функция мышц невозможна длительное время в среде, лишенной кислорода. Газообмен в тканях обеспечивается транспортной системой крови, в которой кислород находится в растворенном состоянии (плазма) и связанном с гемоглобином — HbO_2 (оксигемоглобин). На степень растворения кислорода оказывает влияние его напряжение, коэффи-

циент абсорбции в данной среде и ее температура. Поступающий в легкие кислород диффундирует через альвеолярную ткань и попадает в кровь, вследствие чего создается газовое равновесие, при котором напряжение растворенного в крови кислорода (pO_2) приближается к его напряжению в альвеолярном воздухе.

В тканях кровь отдает часть кислорода, и pO_2 оттекающей крови изменяется в зависимости от pO_2 тканевой жидкости, на величину которого оказывает влияние интенсивность тканевого дыхания. Существует прямая зависимость между напряжением свободного кислорода в данной среде и его химическими связями. Между свободным и связанным кислородом устанавливается динамическое равновесие.

Различают кислородную емкость крови и насыщение кислородом крови. Под кислородной емкостью понимают количество миллилитров кислорода, которое связывается 100 мл крови при 100% образовании оксигемоглобина, без учета растворенного в плазме. Связанный с гемоглобином кислород химически активен и легко диссоциирует в тканях. Под насыщением крови кислородом понимают отношение количества связанного кислорода к кислородной емкости крови. Этот показатель выражают в процентах, он указывает на процент оксигемоглобина по отношению ко всему содержанию гемоглобина артериальной крови.

Во время беременности вследствие увеличения содержания плазмы (в среднем на 500—600 мл, а иногда и больше) уменьшается уровень гемоглобина в 100 мл крови, однако общее количество его у здоровых беременных значительно не изменяется. Венозный гематокрит при беременности 9—16 недель равен 35,5%, 28—32 недели — 32,2%; 36—40 — 33,6%; у небеременных — 39,6% (Paintin, 1963).

Дыхательная функция тканей, в данном случае матки, обеспечивается в основном за счет кислорода, связанного с гемоглобином. Он диссоциирует в тканях матки и используется для окислительных процессов. Степень насыщения ткани матки кислородом зависит от насыщения им крови, степени его диссоциации, скорости кровотока в тканях и показателя его использования тканями.

Кровоток в матке определяется в основном нейро-гуморальными факторами, регулирующими тонус и сократительную функцию миометрия. В настоящее время установлено, что через сосудистую систему матки при беременности протекает крови около 750 мл/мин, приблизительно 600 мл этого объема поступает через межворсинчатое пространство (Assali, 1953; Browne, Venll, 1958).

Снижение тонуса и силы маточных сокращений приводит к уменьшению кровотока в матке и слабости родовой деятельности. По данным наших реографических исследований, при слабости родов увеличивается кровенаполнение матки, что в еще большей степени повышает гипоксию миометрия. Одной из основных причин этого состояния является низкое содержание в мышечных структурах матки эстрогенов, серотонина и катехоламинов. Это подтверждают результаты наших исследований в отношении двух последних соединений.

Сочетанное введение в течение 3 дней небеременным кроликам серотонина (0,4 мг/кг) и CaCl_2 (0,01 г/кг) повышает потребление кислорода тканями матки на 72%, что указывает на значительное усиление окислительных процессов в миометрии (Н. С. Бакшеев, М. Д. Курский, Е. Т. Михайленко, 1973). Если эти препараты вводить животным накануне родов, pO_2 в миометрии увеличивается почти в 2 раза и значительно стимулируется потребление кислорода митохондриями. Серотонин повышает активность сукцинатдегидрогеназы миометрия этих животных почти в 2 раза и цитохромоксидазы — в 3 раза. Эти ферменты являются основными компонентами системы дыхательной цепи в биологических объектах.

Если роды непрерывно продолжаются больше 15—18 ч, в матке (и, по-видимому, в других органах — скелетных мышцах, мозге) возникают биоэнергетические нарушения, которые приводят к развитию охранительного торможения (нервная система) и нарастающему снижению сократительной функции мышечных структур. Об этом свидетельствуют возникающее вследствие нарушения окислительных процессов уменьшение содержания макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ), гликогена и повышение концентрации молочной кислоты в гладкомышечных клетках миометрия. Биоэнергетические процессы в гладкомышечных клетках при первичной и вторичной слабости родовой деятельности (обычно обусловленной утомлением роженицы) независимо от генеза ее заканчиваются одинаково — угнетением окислительных процессов.

Мы обнаружили, что использование кислорода тканями матки снижается при длительной родовой деятельности (ткань матки женщин получали при кесаревом сечении по соответствующим показаниям, поглощение кислорода определяли классическим манометрическим методом по Варбургу). Если продолжительность родов находится в пределах 16—18 ч, поглощение кислорода тканью матки снижается в среднем на 7%, 29—36 ч — на 17,7%, 99—121 ч — на 39,5%. В этих условиях с увеличением

длительности родов возрастает концентрация молочной кислоты и энергетические затраты возмещаются за счет гликолиза.

Как известно, окислительное фосфорилирование является универсальным для биоэнергетических процессов. Поглощение кислорода и связывание неорганического фосфата в биологических объектах находится в эквимольных соотношениях. Этот процесс получил название сопряженного окислительного фосфорилирования. Показателем окислительного фосфорилирования является коэффициент Р/О, указывающий на отношение эстерифицированного неорганического фосфата к поглощенному кислороду. При нормальных родах, когда продолжительность их не превышает 14—15 ч, коэффициент Р/О близок к максимальному и составляет, по нашим данным, 2, 3. При длительности родов 18—24 ч поглощение кислорода угнетается на 17,7%, свыше 24 ч — снижается на 25—40%. Соответственно уменьшается и коэффициент Р/О до 1,5 и даже 1,1. Нарушение окислительных процессов в матке и, очевидно, в других органах влечет накопление молочной кислоты и ацидотические сдвиги в плазме.

Как мы уже указывали, первичная и вторичная слабость родовой деятельности имеет различный генез. В эксперименте, создавая препятствия прохождению плода, можно в определенной степени вызвать вторичную слабость родов, которая может соответствовать слабости родовой деятельности при крупном плоде, сужении таза, поперечном положении плода, т. е. ситуациях, когда значительно увеличивается сопротивление прохождению плода через родовые пути. Эту модель можно использовать для изучения биохимических и биофизических явлений в мышечной ткани, а также для исследования некоторых терапевтических воздействий с целью более быстрого восстановления функции гладкомышечных клеток.

Эксперименты были проведены на 16 беременных кроликах, 8 из них наложением кольца создавали препятствие для прохождения плодов при спонтанных родах. Экспозиция утомления была в пределах 4 ч. Поглощение кислорода определяли на аппарате Варбурга. В контрольной группе животных потребление кислорода составляло $202,2 \pm 9,7$ мм³/ч на 1 г сырой ткани. Показатель Р/О, характеризующий сопряженность окисления с процессами фосфорилирования, был равен 2,8, что свидетельствовало о высокой сопряженности. Выделяемая при гликолитических процессах в период сокращения энергия у контрольных животных составляла лишь 18,8%, всего энергетического обмена. После 4 ч сокращения рога матки сократительная активность исчезала, отмечались цианоз, явления отека и гипотонии. Погло-

щение кислорода на 1 г сырой ткани составляло $140,3 \pm 3,4$ мм³/ч (уменьшилось на 30,7%).

Коэффициент Р/О снизился до 1,8. Удельный вес гликолитических (анаэробных) процессов в общем энергетическом обмене рога матки увеличился до 38,2%. Внешний вид утомленного рога матки указывал на резко выраженное нарушение кровообращения в сосудах матки (венозный стаз), которое в еще большей степени ухудшало кровоснабжение миометрия. Как отмечалось, слабость родовой деятельности сопровождается нарушением кровообращения в сосудах матки. Однако у нас нет оснований для заключения, что нарушение кровообращения в этом органе является причиной, а не следствием данной патологии. Артериальная кровь, попадающая в сосуды матки, имеет оптимальные показатели насыщения кислородом, но он не усваивается гладкомышечными клетками в тех пределах, какие отмечают при нормальной родовой деятельности. Мы полагаем, что возникшие в связи с нарастающим утомлением миометрия нарушения энергетического обмена являются первичными. За ними следует сначала рефлекторное расширение венозной сети матки, способствующее улучшению оттока крови, затем паралитическое расширение и нарушение проницаемости сосудистой стенки, затрудняющее кровообращение в сети капилляров вследствие отека ткани. Это подтверждается наличием тканевого ацидоза и нарастающего дефицита тканевого серотонина и катехоламинов при слабости родов.

При слабости родовой деятельности установлена прямая зависимость между длительностью родов и степенью снижения поглощения кислорода. Это дает основание считать, что механизм развития нарушения окислительных процессов в родах при данной патологии является общим. Снижается поглощение кислорода гладкомышечными клетками, нарастает разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования, увеличивается удельный вес гликолиза в энергетическом метаболизме, следствием чего является повышение содержания лактата и ацидоз тканей матки, усугубляющий в еще большей степени нарушение обмена кровообращения и проницаемости сосудов миометрия.

Наши клинические наблюдения по применению ингаляции кислорода у рожениц с герметично наложенной маской показали, что чем выше уровень давления газа под маской, тем быстрее нормализуется сердцебиение плода при его асфиксии. При слабости родовой деятельности масочная гипербарическая оксигенотерапия более эффективна, чем обычная ингаляция кислорода. Этот вид оксигенации следует всегда применять при вторичной слабости родовой деятельности, когда даже кратковременное

повышение сокращения матки и скелетных мышц может быть достаточным для окончания родов и предупреждения возникновения тяжелых последствий у плода при возникновении асфиксии в этот период.

Ряд авторов обратили внимание на возникновение ацидотических сдвигов в плазме крови при длительном течении родов и смещение рН в кислую сторону вследствие истощения щелочных резервов (Н. С. Бакшеев, 1966; Л. С. Персианинов и Г. М. Савельева, 1966; Sjostedt, 1962; Wulf и соавт., 1964, и др.). Нарушения кислотно-щелочного равновесия в крови рассматривались как следствие угнетения окислительных метаболических процессов в организме рожениц.

В настоящее время не вызывает сомнения, что в родах развивается субкомпенсированный и сравнительно редко декомпенсированный метаболический ацидоз. Большинство авторов считают, что он возникает в результате общего утомления роженицы при длительных родах. До сего времени остается нерешенным вопрос, почему при слабости сократительной функции матки развиваются метаболические нарушения и происходит накопление большого количества недоокисленных продуктов углеводного обмена. Какова роль матки в нарушениях кислотно-щелочного равновесия? Мы изучали причины возникновения метаболического ацидоза в родах и динамику показателей кислотно-щелочного равновесия, pO_2 и pCO_2 крови в процессе развития нормальных родов и осложненных слабостью схваток и потуг. Исследовалась также кровь, оттекающая от матки, и околоплодные воды — среда, которая, по нашим данным, очень рано и отчетливо реагирует на изменение метаболизма в матке.

Обследована большая группа в основном первородящих женщин с первичной слабостью родовой деятельности и контрольная группа рожениц, у которых роды продолжались в течение 8—16 ч. В контрольной группе роды протекали без осложнений, а состояние новорожденных соответствовало 8—10 баллам по шкале Апгар.

Из 40 женщин, которые были обследованы в первом периоде родов (раскрытие шейки матки 3—5 см), только у 6 роды длились не больше 24 ч, а у остальных продолжались 30—78 ч. Медикаментозную стимуляцию родовой деятельности проводили 26 роженицам, медикаментозный сон был предоставлен 32. У 8 рожениц применены акушерские родоразрешающие операции в связи с асфиксией плода или длительностью второго периода родов. В асфиксии родились 14 новорожденных, из которых 12 оживлены и в последующем были здоровы, а 2 погибли вскоре после прекращения реанимационных мероприятий. В по-

следующих группах нам не всегда удавалось обследовать одних и тех же рожениц. Результаты исследований состояния буферной системы и газов крови дают нам основание считать, что слабость родовой деятельности появляется значительными изменениями всех показателей буферной системы организма. Эти изменения свидетельствуют о субкомпенсированном и даже декомпенсированном ацидозе. В течение первого периода родов (до раскрытия шейки на 6—8 см) у женщин с нормальными родами и осложненными слабостью рН оставался без изменений, а другие показатели значительно изменялись: возрастал дефицит ВЕ до 7,7, снижалось значение показателей ВВ, SB, AB, AR и pCO_2 при достаточно высоком насыщении крови кислородом. По-видимому, кислород недостаточно усваивается тканями при несколько повышенной функции внешнего дыхания.

В конце второго периода родов как при нормальном течении, так и при слабости родových сил возникает декомпенсированный ацидоз со снижением рН соответственно до 7,30 и 7,26; дефицит буферных оснований достигает соответственно 7,2 и 11,4, при низком общем содержании CO_2 и pO_2 и насыщении кислорода. Ацидоз рефлекторно усиливает легочную вентиляцию, однако основная белковая буферная система в связи с нарушением оксигенации крови не устраняет возникшего ацидоза. Если второй период родов короткий, как это отмечается при нормальных родах, такое состояние не вызывает значительных последствий для матери и плода. При затяжном втором периоде родов могут наблюдаться асфиксия плода, нарушения кровообращения в сосудах матки, структурно-функциональные изменения гладкомышечных клеток, что часто проявляется гипотонией миометрия в послеродовом или раннем послеродовом периоде.

Следует отметить, что в третьем периоде родов, нормальных и особенно осложненных слабостью родových сил, еще сохраняется состояние декомпенсированного ацидоза. У рожениц с ослабленной родовой деятельностью только к концу 1-х суток после родов основные показатели буферной системы приближаются к значениям их у женщин с нормальным течением родов.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение, что первичная слабость родовой деятельности сопровождается у большей части рожениц состоянием декомпенсированного метаболического ацидоза, максимальные показатели его отмечаются к концу периода изгнания. Нарушения состояния буферной системы проявляются у значительной части женщин с ослабленной родовой деятельностью уже с середины периода раскрытия, т. е. через 8—12, а иногда и 16 ч родов, при отсутствии клинически определяемых изменений функции плода.

Мы уже отметили, что матка человека с момента имплантации оплодотворенного яйца претерпевает значительные морфологические и функциональные изменения, возникновение и развитие которых обеспечивает оптимальные условия для жизнедеятельности плода на протяжении всего периода беременности и его изгнания после окончания утробного цикла развития.

Слабость родовой деятельности является тяжелой патологией функциональных систем матки и ее морфологических структур, степень проявления которых изучена еще недостаточно, в связи с трудностями получения материала.

Л. С. Персианинов и соавторы (1971), Б. И. Железнов (1973), А. Я. Красильникова (1973) провели глубокие и всесторонние исследования по морфологии и гистохимии миометрия женщин при нормальных родах и осложненных слабостью родовой деятельности. Было установлено, что слабость родовой деятельности проявляется набуханием и вакуолизацией митохондрий в отдельных гладкомышечных клетках, уменьшением свободных рибосом, митохондрий и элементов эндоплазматической сети. В этих клетках отсутствует ориентация миофиламентов, стирается их рисунок, уменьшается количество пиноцитозных вдавлений и пузырьков, гликогеновых гранул и возрастает число липидных образований. Наблюдается увеличение коллагеновых волокон и стирание на значительном пространстве рисунка сарколеммы. Однако большая часть гладкомышечных клеток не изменяется и не отличается от клеток миометрия при нормальном течении родов. По данным этих авторов, выявленные при слабости родовой деятельности изменения указывают на снижение образования белка в клетках миометрия, уменьшение гликогена и ослабление активности ферментных систем, ответственных за синтез белковых структур и биоэнергетических процессов. А. Н. Красильникова полагает, что дистрофические процессы в гладкомышечных клетках матки должны предшествовать слабости родовой деятельности, хотя у автора нет достаточных оснований для такого заключения.

Следует также отметить, что более значительные морфологические и гистохимические изменения в гладкомышечных клетках происходят при более выраженных клинических формах слабости родовой деятельности.

Мы склонны считать, что дистрофические процессы в гладкомышечных клетках при слабости родовой деятельности не причина, а следствие биохимических нарушений, которые сопровождаются накоплением межклеточных продуктов обмена (оказывающих токсическое влияние на мембранные структуры клеток) и приводят к части их к изменению морфологии и функции сарколем-

мы. Очевидно, часть гладкомышечных клеток при длительном течении слабости родов подвергается дистрофическим изменениям в такой мере, что восстановление их функции невозможно.

Значительные морфологические и гистохимические изменения были выявлены нами в миометрии рожениц с выраженной первичной слабостью родовой деятельности. Обнаружено набухание мышечных волокон, гипо- и гиперхромия ядер и их неравномерная рыхлость. Отдельные мышечные волокна имели склонность к базофильной окраске. При наличии своеобразных дистрофических изменений отмечался небольшой отек соединительнотканых прослоек, богатых расширенными и переполненными кровью сосудами. Стенки сосудов отечны, разрыхлены, местами с небольшими кровоизлияниями. Периваскулярная ткань наиболее отечна, капилляры напоминают лакуны, тонкая их стенка сливается с набухшими гладкомышечными клетками, собранными в пучки. При морфо-химических исследованиях выявлены нерезко выраженная белковая дистрофия и повышенная коллагенизация ретикулиновых волокон по сравнению с волокнистыми структурами в матке женщин, у которых были нормальные роды.

При первичной слабости родовой деятельности гистохимически обнаружено нарушение содержания белково-углеводных и липидных соединений, связанных с органическими субстратами миометрия. Определяется увеличенное содержание кислых и нейтральных мукополисахаридов в отечной волокнистой межклеточной ткани и основном веществе, что может указывать на гипоксию тканей вследствие застоя крови. При этом, очевидно, не только повышается проницаемость стенок сосудов, но и имеет место декомпозиция соединительнотканых структур. Снижается содержание и РНК в цитоплазме гладкомышечных клеток, особенно по околомембранным зонам, что говорит также об угнетении синтеза рибонуклеотидов. Уменьшается активность АТФ-азы в гладкомышечных клетках и особенно в клеточных мембранах. Низкие уровни АТФ-азной активности выявлены также в стенках капилляров, мелких сосудах, а также в средней оболочке крупных и средних сосудистых разветвлений. В наибольшей мере уменьшается активность фермента в отдельных пучках мышечных волокон, где, по-видимому, сильно нарушены процессы окислительного фосфорилирования. Активность ядерной фосфатазы сохраняется, хотя в отдельных участках миометрия она несколько ниже, чем в мышечных структурах женщин с нормальными родами. Ядерные кислые фосфатазы не изменяются. Гистохимические и структурные изменения, обнаруженные в миометрии женщин при слабости родов, указывают на

значительное нарушение энергетического метаболизма клеточных структур, одним из показателей которого является уровень накопления молочной кислоты.

Таким образом, при слабости родовой деятельности обнаруживаются существенные изменения в миометрии и в некоторых жидких средах в основном биохимического и морфологического характера, которые, по-видимому, являются ведущими факторами в развитии этой патологии. Так, снижается накопление эстрогенов в рецепторных белках матки; уменьшается концентрация катехоламинов и серотонина при одновременном повышении активности моноаминоксидазы. Снижается количество адениловых нуклеотидов в мышце матки (АТФ и АДФ) и накопление 3', 5'-АМФ, что, вероятно, связано с угнетением окислительного цикла трикарбоновых кислот и повышением концентрации в миометрии лактата и пирувата.

При слабости родовой деятельности, особенно первичной, когда продолжительность первого периода родов превышает 18 ч и больше, наблюдается угнетение поглощения кислорода мышцей матки, что свидетельствует о нарушении окислительных процессов.

Показатели кислотно-щелочного равновесия в венозной крови рожениц с затяжными родами, в оттекающей крови из матки, а также в околоплодных водах указывают на наличие метаболического некомпенсированного ацидоза.

При слабости родовой деятельности обнаружены выраженные морфологические и гистохимические изменения в гладкомышечных клетках матки, свидетельствующие о нарушении белково-углеводного и липидного обмена, застойные явления как результат гипоксии тканей, а также другие сдвиги, указывающие на нарушение энергетического метаболизма клеточных структур.

Регуляция сократительной функции матки при слабости родových сил

Современные исследования в области физиологии, электронной микроскопии, биофизики и молекулярной биологии, проведенные с использованием сложнейших методик и регистрирующих функцию живой ткани аппаратов, значительно углубили наши знания о деятельности гладкомышечных органов, в том числе и матки, и приблизили к пониманию механизмов возникновения родов и их регуляции. Однако отсутствие стройной научно обоснованной теории возникновения родов и патогенеза различных форм нарушения сократительной функции миомет-

рия в родах явилось причиной появления произвольного использования методов стимуляции и возбуждения моторной функции матки при наличии к этому соответствующих показаний. Кроме того, многие методы родовозбуждения и стимуляции, хорошо обоснованные экспериментально, оказываются несостоятельными в клинике, что требует дальнейших исследований.

Приводим краткую характеристику наиболее часто используемых для усиления сокращения матки и преодоления ее инертности при возбуждении родов медикаментозных средств и методов.

Хинин. Препарат растительного происхождения, оказывает влияние на гладкую мускулатуру матки, селезенку и в меньшей степени на мышцы сосудов и кишечника. Keheger (1907) в опытах *in vitro* установил, что хинин в концентрации 1 : 60 000 вызывает сокращение отрезка рога матки небеременных кроликов, при увеличении концентрации до 1 : 40 000 сокращения усиливаются. Более высокие дозы парализуют спонтанное сокращение отрезка и подавляют реакцию его на адреналин. Э. М. Каплун (1938), используя методику Магнуса — Керера в экспериментах на отрезках рогов матки кроликов, установили, что солянокислый хинин в разведении 1 : 100 000 более чем у половины животных увеличивал сокращения миометрия и тонус. В последующем у них нарастало угнетение моторной активности. По данным Ю. Виноградова (1939), концентрации 1 : 2 000 000 — 1 : 200 000 вызывают устойчивое повышение сокращений тонуса, а концентрации 1 : 100 000 — 1 : 12 500 угнетают моторику матки.

Изучению влияния хинина на матку вне и при беременности *in situ* посвящено большое количество исследований (А. И. Петченко, 1948). Можно считать доказанным, что оптимальными дозами, вызывающими родовозбуждение и усиление сокращения матки у животных, являются 1—2 мг/кг. Многие авторы считали целесообразным применять хинин в малых дозах — 0,1—0,2 через 30—60 мин 4—5 раз. Курсовая доза 1—1,5 г токсична и не может быть рекомендована. Мы считаем, что использование хинина для усиления родовой деятельности не имеет самостоятельного значения. В сочетании с другими препаратами (окситоцин, серотонин, возможно, и простагландины) его назначение может быть эффективным, однако курсовая доза не должна превышать 0,3—0,5 г. Мы назначаем хинин только в случаях крайне упорной слабости родовой деятельности, при повторной стимуляции, когда первый курс стимуляции был безуспешным, в дозах 0,05 через 25—30 мин., 5—6 раз. Механизм действия препарата остается мало изученным.

Препараты спорыньи. В настоящее время выделена большая группа очищенных алкалоидов спорыньи и синтезированы их аналоги, которые оказывают на матку сильное утеротоническое действие. Широкое распространение в клинике получили следующие препараты: метергин, гинофорт (эрготамин), эргометрин малеат, неогинофорт (0,25 мг эрготамина тартарата и 0,125 эргометрина малеата), эрготин, эрготал и др.

Попытки применить для родовозбуждения некоторые из указанных выше синтезированных средств успеха не имели. Для усиления схваток до рождения плода пригодны не все препараты этой группы, так как они нередко вызывают сильный спазм или сегментарное сокращение матки, которое приводит к асфиксии плода и повышает опасность ее разрыва. Неблагоприятные результаты часто наблюдались при использовании их в послеродовом периоде (спазм нижнего сегмента матки). При гипотонии матки в раннем послеродовом периоде и субинволюции послеродовой матки эти препараты нашли широкое применение. В наибольшей мере усиливает сокращение миометрия метергин, представляющий полусинтетический алкалоид спорыньи метил-эргобазин малеат (Sandoz), и синтометрин комбинированный препарат, содержащий 0,5 мг метергина и 5 ед. окситоцина — синтоцинона (вводится внутривенно по 0,1—0,5 мл или внутримышечно по 1 мл).

Окситоцин. Гормон, вырабатываемый задней долей гипофиза, оказывает высоко избирательное действие на мускулатуру матки. Препарат вводят внутривенно-капельно или отдельными порциями по 0,5—1 ед. через 25—30 мин, многократно. Аналогичный, но менее быстрый эффект можно получить при подкожном капельном введении. Одноразовая доза для капельного введения не должна превышать 10 ед. Это количество растворяют в 300—400 мл физиологического раствора поваренной соли или 5% раствора глюкозы и вводят в течение 3—4 час по 10—15 капель в 1 мин.

Следует отметить, что окситоцин оказывает влияние на миометрий только при наличии эстрогенных гормонов, которые сенсибилизируют мембрану и сократительные белки гладкомышечных клеток и создают условия для обеспечения энергетического баланса в работающем органе.

На фоне подготовки роженицы эстрогенами окситоцин более эффективен. Во время схваток его стимулирующее действие проявляется увеличением тонуса и силы сокращений, которые становятся ритмичными. Передозировка препарата может вызвать кратковременное тетаническое сокращение и асфиксию плода.

Введение окситоцина в шейку матки не имеет преимуществ перед внутривенным и подкожным его введением.

Питуитрин. Относится к менее очищенным препаратам окситоцина и может применяться только для подкожного введения. При гипертензивном синдроме (гипертония, нефропатия, эклампсия) питуитрин назначать не следует, так как в нем содержится вазопрессорное вещество. Дозируется питуитрин так же, как и окситоцин. Максимальная однократная доза не должна превышать 1—2 ед. подкожно и до 10 ед. подкожно-капельно.

Дезаминоокситоцин (ОДА-914, «Сандоз»). При оральном применении высоко активный препарат. Наш опыт использования дезаминоокситоцина с целью родовозбуждения и усиления сокращения матки более чем у 100 беременных и рожениц подтверждает имеющиеся в литературе данные о его высокой эффективности. Следует отметить, что даже при полной инертности матки (за 1—3 недели до родов) введение препарата в дозе 25—50 ед. в течение нескольких дней может привести к развитию родовой деятельности у 40—50% беременных. Значительно лучший эффект наблюдается, если препарат применяют после специальной подготовки (эстрогены, витамины, Са или в сочетании его с серотином).

Пахикарпин. Алкалоид оказывает избирательное действие, повышает тонус и усиливает сокращение мускулатуры матки. Кроме того, оказывает спазмолитическое влияние на периферические сосуды, блокируя Н-холинреактивные системы. Препарат не активен при отсутствии родовой деятельности, а при ослаблении ее оказывает не всегда выраженное тономоторное действие. С целью усиления родов пахикарпин назначают после окончания введения окситоцина для поддержания уровня сокращений матки в случае их ослабления (3% по 2—3 мл через 2—3 ч 3 раза).

Прозерин. Синтетическое антихолинэстеразное вещество, получившее широкое применение при различных патологических состояниях (миостения, атония кишечника и мочевого пузыря и другие двигательные нарушения). При слабости родовой деятельности с целью блокирования холинэстеразной активности крови и ткани матки препарат назначают внутрь по 3 мг на прием, 3—4 раза в сутки или по 1 мл 0,005% 1—2 раза через 1—2 ч. Несмотря на теоретическую обоснованность применения прозерина при слабости родов эффект его усиливающего действия при данной патологии весьма сомнителен. В настоящее время он не применяется для этих целей.

Ацетилхолин. Укусноислый эфир холина, в организме животных выполняет функцию передатчика раздражения с синапса

нервных структур на эффекторный орган. Медиаторный ацетилхолин содержится в синаптических структурах в гранулах, которые при нервном возбуждении освобождают его в межсинаптическую щель, где он оказывает специфическое электрохимическое действие на мембрану клеток и очень быстро подвергается разрушению холинэстеразой.

В крови циркулирует в определенных концентрациях свободный ацетилхолин, который оказывает влияние в основном на сердечно-сосудистую систему и к медиаторному ацетилхолину не имеет прямого отношения. Тканевой ацетилхолин и холинэстераза, фиксированные в белках матки, по-видимому, оказывают определенное действие на сокращение гладкомышечных клеток, высвобождая Ca^{2+} или усиливая его проницаемость через мембрану клеток. Внутривенное введение ацетилхолина и родственного ему соединения карбахолина, вызывает кратковременное повышение сократительной активности матки, усиление перистальтики кишечника и снижение артериального давления. Из-за недостаточной эффективности эти препараты не нашли применения в акушерской практике.

Хлористый кальций. Один из основных электролитов, ответственных за механическую активность актомиозинового комплекса белков гладкомышечных клеток. Bleaer-Bell, Hick (1909) отметили, что внутривенное введение хлористого кальция кроликам с перерезанным спинным мозгом вызывает сокращение рогов матки. Roynolds (1930) в экспериментах на животных с фистулой матки обнаружил, что внутривенное и подкожное введение раствора кальция усиливает сокращения миометрия. Выяснению роли кальция в усилении сокращения гладкомышечных клеток матки посвящено большое количество экспериментальных и клинических исследований. Некоторые стороны механизма действия на электрофизиологические биоэнергетические процессы освещены нами в предыдущих разделах книги.

Bleaer-Bell (1915) сообщил, что снижение содержания кальция в крови рожениц ниже оптимальных уровней сопровождается выраженной инерцией матки. С целью предупреждения развития слабости родовой деятельности он рекомендовал назначать кальций орально в последние 3 месяца беременности. Однако практика показала, что введение одного кальция роженице недостаточно для усиления схваток. Было предложено применять комплексные препараты хинина и кальция, а также сочетать введение кальция с питуитрином или глюкозой. Сочетанное введение препаратов несколько усиливало схватки при слабости родовой деятельности, однако не настолько, чтобы роды заканчивались в дальнейшем самостоятельно. Результаты на-

ших экспериментальных и клинических исследований дают основание считать, что при слабости родовых сил клеточные структуры теряют способность к нормальному накоплению и обмену кальция вследствие дефицита или низкой активности эстрогенов, серотонина, простагландина и ацетилхолина в мембранах клеток и других цитоплазматических структурах. Поэтому введение солей кальция с целью возбуждения и усиления родов без указанных выше гормонов не может восстановить или увеличить оптимальные уровни электролита, необходимые для этих процессов. Соли кальция необходимо вводить внутривенно в промежутки времени, когда отмечается максимальная концентрация в крови гормона, оказывающего влияние непосредственно или опосредованно на его обмен в клетке. Только в таких случаях любой препарат утеротонического действия вызывает максимальный эффект.

Эстрогены. Для стимуляции сокращений матки эстрогены применяются уже более двух десятилетий, однако научное обоснование вводимых доз препарата было проведено сравнительно недавно. Изучая биохимические, биоэнергетические и морфологические изменения миометрия при введении различных доз эстрогенов (100—2000 МЕ/кг), мы установили, что дозы эстрадиола, превышающие 500 МЕ/кг в противоположность дозам 250—300 МЕ/кг не вызывают адекватной физиологической реакции в тканях рога матки кроликов (Н. С. Бакшеев, 1960). Дозы, превышающие 1500—2000 МЕ/кг, угнетают биоэнергетические процессы в клетках миометрия и оказывают неблагоприятное влияние на морфологические структуры всех элементов матки. На этом фоне окситоцин и другие утеротонические препараты оказывают слабый эффект.

Наш опыт показывает, что средней дозой эстрогенов (лучше вводить эстрадиол-дипропионат) является 20 000—30 000 МЕ на 60—80 кг веса роженицы. Гормоны вводят однократно внутримышечно. Максимальная концентрация циркулирующих эстрогенов в крови отмечается через 5—5,5 ч от начала введения препарата. Если нужно сократить время поступления эстрогенов в кровь, 1 мл масляного раствора смешивают с 0,5 мл наркозного эфира и вводят внутримышечно. Максимальное накопление эстрогенов в крови происходит через 3—3,5 ч после введения. Реакция миометрия на эстрогенный гормон, введенный в оптимально стимулирующей его функцию дозе, будет проявляться особенно четко с этого периода времени, что не всегда учитывают. Не у всех рожениц однократное введение эстрогена вызывает оптимальную реакцию морфологических структур матки на последующие действия окситоцина, серотонина и других

препаратов. Если сократительная активность матки и ее возбудимость после однократного введения остаются без изменений, применение препаратов, усиливающих сокращение, будет менее эффективным. В этих случаях необходимо вторично через 10—12 ч ввести ту же дозу эстрогена и наблюдать за последующей реакцией матки. У некоторых женщин введение одного эстрогена достаточно для усиления схваток до уровня нормальных родов.

Серотонин. Повышение возбудимости матки и сенсibilизация ее структур к действию окситоцина могут быть достигнуты сочетанием внутримышечных инъекций серотонина и внутривенного введения кальция. Мы уже отмечали, что сокращение матки в значительной степени определяется степенью накопления в рецепторных белках клеток миометрия, эстрогенов и серотонина, оптимальные уровни которых в значительной степени определяют обмен ионов Ca^{2+} в мембранных структурах. Применение кальция без предварительного введения эстрогенов и серотонина оказывает менее выраженное влияние на матку. Его проницаемость через мембраны гладкомышечных клеток и скорость обмена в цитоплазме зависит от физиологических концентраций эстрогенов, серотонина, а возможно, и других биологически активных веществ. Одноразовая доза серотонина не должна превышать 30—40 мг. Препарат растворяют в 350—400 мл физиологического раствора и прибавляют 1000 ед. гепарина, чтобы предохранить тромбирование просвета иглы. Можно растворять и в 5% растворе глюкозы. Раствор серотонина вводят внутривенно-капельно, начиная с 10—15 капель в 1 мин. При достаточной возбудимости миометрия серотонин вызывает усиление схваток через 6—8 мин после введения. В дальнейшем число капель увеличивают до 25—35 в 1 мин. Для усиления родовой деятельности можно применять фракционное внутримышечное введение серотонина (по 10 мг через каждые 1,5—2 ч до 40 мг общей дозы). Препарат не вызывает побочных явлений, однако его не следует вводить беременным при поздних токсикозах и гипертонической болезни. Наш опыт применения серотонина для усиления родовозбуждения и прерывания беременности по медицинским показаниям в сроки 15—25 недель (внутриамниальное введение) позволяет дать положительную оценку этому препарату. В отдельных случаях он бывает более эффективным, чем окситоцин (родовозбуждение наступало после безуспешного применения окситоцина).

Простагландины. Для усиления родовой деятельности применяют небольшие дозы простагландинов, в основном PgF_2L . Kivoshita и соавторы рекомендуют создавать в растворе исход-

ную концентрацию простагландина 20 мкг/мл и начинать его введение с 0,04—0,08 мкг/(кг·мин). Через 30 мин концентрацию его увеличивают на 0,02—0,04 мкг/(кг·мин) и продолжают повышать до появления регулярных схваток. Если через 3—4 мин от начала введения возникает регулярная родовая деятельность, дозу простагландина оставляют стабильной. Максимальная доза, которую вводили авторы, составляла 0,18 мкг/(кг·мин). Они отметили наличие вариабельности интервала между схватками, а у некоторых рожениц в начале и в середине родоусиления амплитуда сокращений была ниже, чем при введении окситоцина. Авторы считают, что простагландины оказывают на матку более физиологическое действие, чем окситоцин.

Л. С. Персианинов и соавторы (1972) с целью родостимуляции введение простагландина F_2L начинали с 5 мкг/мин и в дальнейшем довели дозу до 10 мкг/мин. Они дают положительную оценку этому препарату. Осложнений от его введения не наблюдали. Имеется ряд публикаций, подтверждающих, что простагландины являются хорошими активаторами родовой деятельности. Простагландины можно сочетать с окситоцином, который вводят до или после назначения их. Можно полагать, что современная акушерская клиника обогатилась новым классом препаратов, вызывающих и усиливающих родовую деятельность, однако проблема регуляции сократительной функции матки при различных физиологических состояниях организма женщины еще не решена.

Витамины и некоторые микроэлементы. Нарушение витаминного баланса, по-видимому, может сказываться снижением функции отдельных органов, однако достоверно влияние его на родовую деятельность еще не установлено. Известно, что выраженный авитаминоз может значительно увеличивать частоту нарушения родовой деятельности. В родах наиболее часто применяют витамины B_1 , B_6 , B_{12} , аскорбиновую кислоту, галаскорбин (комплексное соединение аскорбиновой и галловой кислот). Галаскорбин обладает высокой биологической активностью, стимулирует регенерацию мышечной, костной и нервной ткани, нормализует углеводно-фосфорный обмен в мышцах, повышает биоэнергетические ресурсы миомерия, увеличивает содержание актомиозина в матке и его АТФ-азную активность, а также сенсибилизирует матку к эстрогенам. Клиническое изучение эффективности его действия в родах показало, что дородовая подготовка беременных галаскорбином (1 г 3 раза в сутки) уменьшает количество рожениц с проявлением слабости родовой деятельности, маточных гипотонических кровотечений и угрозы асфиксии плода. Результаты изучения содержания микроэлементов

в крови, мышце матки и плаценте отечественными и зарубежными авторами дают основание считать, что такие патологические состояния, как поздний токсикоз, органические изменения внутренних органов и нарушение сократительной функции матки сопровождаются дефицитом Co, Zn, Cu, Mn и некоторых других микроэлементов. А. А. Ходак (1972) установил, что при слабости родовой деятельности значительно снижается содержание в миометрии Co — до 3,5 мкг% (норма — 6,5 мкг%) и Cu — до 109 мкг% (норма — 139 мкг%). Уменьшается количество Zn и Mn (В. С. Артамонов и соавт., 1972). Применение указанных выше микроэлементов в комплексе лечения при слабости родовой деятельности приводит к нормализации их содержания и улучшению сократительной функции матки. Следует отметить, что пока нет достоверных данных о механизме влияния каждого микроэлемента и их сочетаний на электрофизиологические свойства клеток миометрия, возбудимость и энергетические процессы. Применение микроэлементов в клинике еще носит эмпирический характер. Выявить степень участия их в нормализации ослабленных сокращений матки в родах не представляется возможным.

Электрофизиологические методы. Среди методов стимуляции родовых схваток и методов родовозбуждения заслуживает внимания метод электростимуляция. Практическая разработка его шла в двух направлениях. Некоторые авторы использовали гальванические токи, которые подводили к матке в виде прерывистых стимулов небольшой силы. Постоянный ток с целью возбуждения сокращений начали применять много десятилетий назад и в экспериментальной физиологии широко используют и сегодня. Хотя механическая реакция миометрия у беременных женщин возникала под воздействием прерывистого постоянного тока, однако вызвать таким методом физиологические роды не удавалось. Кроме того, возникала опасность неравномерности сокращения миометрия на электровозбуждение (опасность преждевременной отслойки плаценты) и неблагоприятных последствий для плода. В настоящее время отмечается некоторый прогресс в разработке проблемы практического применения прерывистых импульсов постоянного тока для возбуждения матки. Однако предложенные методы электростимуляции сокращения матки в родах и тем более родовызывание пока являются несовершенными и их применение следует сочетать с медикаментозной подготовкой роженицы.

Вызывание сокращений матки в различные сроки беременности

При нежелательной беременности допустимо возбуждение сокращений матки с целью плодизгнания. В связи с тем, что физиологическое состояние сократительной деятельности матки подчинено влиянию эстрогенов, прогестерона и другим факторам и изменяется в зависимости от срока беременности, прерывание ее в различные периоды развития имеет свои особенности.

Возбуждение сокращений матки в сроки до 12 недель беременности. С момента nidации оплодотворенного яйца желтое тело яичника увеличивается в размере, хорошо васкуляризируется и проявляет оптимальную для данного состояния (срока беременности) гормональную функцию. Прогестерон на фоне достаточной секреции эстрогенов подавляет сокращение клеток миометрия и создает условия физиологического покоя органа, способствующего развитию беременности. Степень подавления сокращения матки у различных беременных неодинакова. У большинства женщин блокада моторной функции миометрия проявляется на оптимальном для беременности уровне, в связи с этим представляет значительные трудности вызвать аборт медикаментозными средствами даже в очень ранние сроки беременности. Только применение токсических доз некоторых препаратов может вызвать гибель эмбриона и в последующие дни растормаживание сокращения матки. Возникает отторжение децидуальной оболочки вместе с плодным яйцом, ткани которого уже в 1—2-е сутки подвергаются почти полному протеолитическому распаду.

У второй группы беременных в ранние сроки сохраняются в большей степени возбудимость и механические реакции миометрия на действие различных факторов, усиливающих сократительную функцию матки. У этой категории беременных применением abortивных средств и физических факторов можно вызвать прерывание беременности. Это касается в основном женщин, у которых до возникновения данной беременности отмечалось дисфункциональное состояние яичников или были длительный период бесплодия, умеренная степень инфантилизма половых органов. Эффективно прервать беременность в ранние ее сроки можно лишь в случаях, когда применяемое средство подавляет функцию желтого тела яичника, гормональную функцию хориона или приводит к гибели эмбриона. У некоторых женщин первой и второй групп можно прекратить развитие беременности парентеральным введением эстрогенов в дозах 0,1—

0,2 мг на 1 кг веса беременной в течение 3—5 дней, а иногда и больше. Абортивный эффект находится в прямой зависимости от срока беременности. Эстрогены прерывают беременность в первые 2—5 дней отсутствия менструаций у 70—80% беременных, в более поздние сроки действие гормонов значительно снижается. Столь высокие дозы эстрогенов могут приводить к гибели эмбриона вследствие нарушения кровообращения в матке или явиться причиной подавления функции желтого тела яичника.

Хинин, питуитрин, окситоцин и другие препараты, повышающие сокращение матки, малоэффективны как абортивные средства.

Попытки внутривенного введения простагландинов с целью прерывания беременности в ранние сроки были безрезультатными. У некоторых женщин возникало сокращение матки, однако добиться полного опорожнения ее от плодного яйца не удавалось. В ранние сроки беременности простагландином вызывали схватки, но раскрытия шейки матки и выкидыша не отмечалось (Nickl и соавт., 1973).

Как видно из представленных данных, пока нет средств, которые бы эффективно препятствовали имплантации оплодотворенного яйца в матке или вызывали отторжение децидуальной оболочки вместе с плодным яйцом на ранних стадиях развития зародыша. Наиболее рациональным является метод инструментального удаления плодного яйца в сроки беременности до 12 недель.

Возбуждение сокращений матки в сроки 14—26 недель беременности. Если прекращение нежелательной беременности в сроки до 12 недель не связано с особыми трудностями и может быть проведено одномоментно, то прерывание беременности в более поздние сроки представляет пока сложную проблему. В основе ее лежит преодоление инертности миометрия, обусловленной влиянием фетоплацентарного комплекса. Широко применявшиеся ранее хирургические методы прерывания беременности в поздние сроки стали заменять более щадящими методами, направленными на возбуждение сократительной функции матки и последующее плодизгнание. Использование этих методов не всегда приводит к быстрому возбуждению сокращений матки, достигающих уровня достаточного раскрытия шейки матки или полного плодизгнания. Кроме того, преждевременное отделение плаценты, когда нет условий для быстрого опорожнения матки, может сопровождаться значительными кровопотерями. Они требуют возмещения и облегчают в послеабортном периоде развитие септической инфекции.

Одним из наиболее известных методов возбуждения сокращения матки является метрейриз. Канал шейки матки расширяют расширителем № 26—27, затем вводят метрейринтер емкостью на 100—200 мл (в зависимости от срока беременности). К метрейринтеру подвешивают на блоке груз 400—600 г. Максимальное пребывание метрейринтера в матке не должно превышать 6—8 ч, так как в дальнейшем увеличивается возможность развития инфекции. Не у всех женщин удается вызвать сокращение матки этим методом.

У акушеров накоплен большой опыт проведения метрейриза в сочетании с предварительной медикаментозной подготовкой или одновременным введением окситоцина и других средств, усиливающих сокращение матки. Метрейриз применяют также с разрывом плодного пузыря. У некоторых женщин разрыв плодного пузыря после расширения шейки матки приводит уже в 1-е сутки к плодизгнанию (20—40%). В сроки беременности до 26—27 недель вскрытие плодного пузыря также сопровождается сокращением матки и плодизгнанием. Однако у многих беременных этот процесс возникает только через несколько дней с момента разрыва плодного пузыря. За это время может развиться внутриматочная гноеродная инфекция, наличие которой блокирует сокращение миометрия. При использовании этого метода необходимо профилактически вводить антибиотики широкого спектра действия. Разрыв плодного пузыря и метрейриз может сочетаться с введением эстрогенов (за 2—5 дней) и окситоцина с момента спонтанного появления сокращений. При отсутствии схваток введение окситоцина не эффективно. Препарат можно вводить подкожно-капельно (10 ед. на 400 мл физиологического раствора поваренной соли, по 15—30 капель в 1 мин) или внутривенно. Этот метод вызывает плодизгнание в первые 24 ч у 80% беременных. Введение в ткань шейки лидазы (64 ед.) с новокаином несколько увеличивает эффект метода. Более широкое распространение получили методы экстра- и интраовулярного введения гипертонических растворов риванола или фурацилина. После максимального расширения цервикального канала вводят разогнутый мужской металлический или резиновый катетер между плодным пузырем и стенкой матки до ее дна.

Если через катетер будет вытекать кровь, это указывает на введение его в межворсинчатое пространство. В этом случае катетер необходимо удалить и вводить его в противоположную сторону. Инъецировать раствор в межворсинчатое пространство не следует, так как это может обусловить тяжелые осложнения в процессе проведения операции.

Через катетер вводят по 150 мл раствора на каждый месяц беременности. Раствор не должен вытекать из полости матки как в момент введения, так и после этого. Введенный раствор отслаивает хорион на значительном пространстве и резко повышает внутриматочное давление, в результате чего уже через несколько минут после введения возникают сокращения матки.

Нами обобщен многолетний опыт лечебных учреждений Украины по применению метода экстраамниального введения риванола (1 : 2000) и фурацилина (1 : 1000). Анализ этого материала показал, что эффект возбуждения сокращений матки и плодизгнания при однократном введении достигает 82 %. Фурацилин менее токсичен, однако эффект его ниже, чем риванола. Наши наблюдения показали, что почти у всех женщин, которым вводят риванол в указанных выше концентрациях, к концу 1—2-х суток возникает значительное раздражение почек (альбуминурия, иногда гематурия), а у некоторых из них изменения наблюдаются в течение нескольких дней и даже недель после аборта. Менее концентрированные растворы риванола (1 : 4000—1 : 5000) не оказывают такого токсического влияния на почки, однако эффект плодизгнания снижается до 70—75 %.

Риванол и фурацилин можно заменить гипертоническим раствором поваренной соли (2—3 %) с добавлением 0,2 % хлористого кальция. Эти растворы безопасны и в достаточной степени эффективны. Попытки вводить окситоцин с родовозбуждающим раствором не увеличили процент плодизгнания. Экстраамниальное введение риванола (1 : 4000) или гипертонического раствора после предварительной подготовки беременных эстрогенами (300—400 МЕ на 1 кг веса беременной в течение 3—5 дней) в сочетании с галаскорбином (1,0 3 раза в сутки) и вызывает плодизгнание в течение 1—2 суток у 90—95 % беременных (Н. С. Бакшеев, 1970). Беременным, которые недостаточно реагируют на родовозбуждающий комплекс, при возникших слабых сокращениях матки следует назначать капельное введение окситоцина, а по его окончании, если есть необходимость, пахикарпин (3 % раствор по 3 мл через каждые 3—4 ч до 3 раз).

Метод интраовулярного введения родовозбуждающих растворов также достаточно доступен, но более опасен, чем описанный выше. Через ткани шейки матки со стороны заднего свода или передней брюшной стенки (по белой линии) вводят иглу в амниотическую полость и удаляют 40—50 мл амниотической жидкости (допустимо до 100—150 мл). Вместо удаленных околоплодных вод вводят такое же количество 40 % раствора глюкозы или 10 % раствора поваренной соли. В последние годы вместо гипертонического раствора хлористого натрия мы вводи-

ли 30—40 мг серотонина, разведенного в физиологическом растворе или 40% растворе глюкозы. Гипертонические растворы, введенные внутриаамниально, особенно в количествах, превышающих 50—70 мл, возбуждают сокращения матки через небольшой промежуток времени. Прибавление 3—5 мл 10% раствора хлористого кальция значительно увеличивает сократительную функцию матки. Прокол плодного пузыря можно сделать через цервикальный канал. Если игла тонкая, то отверстие в плодном пузыре после введения раствора в амниотическую полость закрывается и истечения вод не будет.

Следует учитывать, что все описанные выше методы не являются совершенно безопасными (летальность от внутриаамниального введения гипертонических растворов составляет от 1 случая на 50 до 1 на 500 операций). Наиболее опасен метод введения растворов в амниотическую полость через переднюю брюшную стенку.

Каждый метод имеет различный механизм возбуждающего влияния на матку. При экстраамниальном методе воздействия эффект проявляется через баро- и хеморецепторы миометрия. Результаты исследований, проведенных в последнее время, показали, что само отделение оболочек от стенки матки вызывает выделение простагландина в этих участках миометрия и его специфическое родовозбуждающее влияние на гладкомышечные клетки матки. Повышение внутриматочного давления сопровождается нарушением маточного и плацентарного кровотока и сравнительно быстрой гибелью плода, что приводит к резкому падению синтеза плацентарных гормонов, особенно прогестерона. Гипертонические растворы, введенные в амниотическую полость, возбуждают матку через систему хеморецепторов, а также в результате нарушения синтеза гормонов фетоплацентарным комплексом в связи с гибелью плода.

У некоторых женщин описанными выше методами родовозбуждения при однократном и даже двукратном их применении в сроки 14—26 недель беременности не удается вызвать плодизгнания. Поэтому нельзя считать решенной проблему эффективного в пределах регламентированных сроков возбуждения сокращения матки до уровня плодизгнания.

В настоящее время дана объективная клиническая оценка эффективности простагландина как средства, вызывающего аборт при внутривенном, оральном, влагалищном, экстра- и внутриаамниальном методах введения.

Karim (1965) с успехом применил простагландин для родовозбуждения при умершем плоде. С этой целью 10 мг простагландина E_2 растворяли в 1 мл этанола, а затем готовили рабо-

чие растворы на 5% декстрозе с концентрацией 5 и 25 мкг/мл. Скорость внутривенного введения простагландина составляла 5 и 20 мкг/мин. Выкидыш был в среднем через 18 ч.

Hingorani и Dua (1973) отметили, что при экстраовулярном введении простагландина (средняя доза 6,3 мг) сократительная деятельность матки начиналась в среднем через 19 ч, при хорошей переносимости препарата.

Нет сомнения в том, что простагландины оказывают более сильное родовозбуждающее действие на матку, чем другие вещества и методы. Однако проблема возбуждения сокращения матки во втором и третьем триместре не может считаться окончательно решенной. Только комплексный метод воздействия на матку дает возможность в максимально короткий срок и с наибольшим эффектом преодолеть инертность ее при беременности и вызвать сокращение миометрия до уровня полного плодизгнания. Закрепленные в процессе эволюции животных и человека механизмы сохранения вида, проявляемые у беременных инертностью сократительной функции матки, являются наиболее сложными по сравнению с функцией других мышечных структур и могут быть свободно управляемы лишь в том случае, когда будут хорошо изучены основные принципы их формирования.

Возбуждение родовой деятельности в сроки 28—40 недель беременности и при ее перенашивании. При возбуждении родовой деятельности в поздние сроки беременности (28—40 недель) необходимо обеспечить условия, позволяющие сохранить жизнь плоду и предупредить осложнения, которые могут возникнуть при последующем развитии его. Поэтому некоторые методы, применяемые в более ранние сроки беременности, неприемлемы при вызывании преждевременных родов в этот период. Следует также отметить, что родовозбуждение до окончания цикла развития плода всегда обусловлено особыми обстоятельствами, в основном болезнью матери или иммунологическим конфликтом между матерью и плодом, что нередко имеет решающее значение в выборе метода родоразрешения.

Исход родовывызания по медицинским показаниям нельзя предвидеть. Проведенный нами анализ материала большого количества специализированных родильных учреждений за последние 10—15 лет дает основание считать, что независимо от тяжести болезни матери родоразрешение через естественные родовые пути (с применением или без применения оперативных методов) предпочтительнее метода кесарева сечения. Только в случаях крайней необходимости мы прибегаем к этому виду родоразрешения.

Возбуждение родовой деятельности по медицинским показаниям мы начинаем с подавления инертности миометрия введением эстрогенов. Суточная доза эстрадиол-дипропионата составляет 300—400 МЕ на 1 кг массы больного. Его вводят один раз в сутки внутримышечно. Одновременно назначают внутрь галаскорбин по 1,0 3 раза в сутки, коамид или хлористый кобальт. Если нет противопоказаний к применению серотонина и кальция, эти препараты вводят один раз в сутки (10 мг серотонина внутримышечно и 10 мл 10% раствора хлористого кальция внутривенно) в период наибольшей циркуляции эстрогена в крови. Возбудимость матки определяется методами клинического наблюдения и с помощью окситоцинового теста. У большинства беременных уже через 3—5 дней появляется реакция повышения тонуса на пальпацию, спонтанно возникающие схватки, а иногда и регулярная родовая деятельность.

Если окситоциновый тест положительный, родовозбуждение будет эффективным.

Методика проведения его следующая. В 100 мл 5% раствора глюкозы растворяют 1 мл окситоцина (1 мл такого раствора содержит 0,01 ед. окситоцина). В вену локтевого сгиба медленно вводят 3—5 мл этого раствора и следят за проявлением первой схватки. Окситоцин в максимальной концентрации достигает матки к 40—45 с. Вторым тестом определения готовности матки к родам является следующее. Если шейка матки укорочена, размягчена и податлива (при исследовании может свободно пропускать палец), плавно, воронкообразно переходит в нижний сегмент матки, нижний край влагалищной части шейки истончен, а сама шейка располагается в области проводной оси таза, то это соответствует высокой степени возбудимости матки на окситоцин и другие соединения, оказывающие аналогичное действие. Если в течение 5 дней не удастся сенсibilизировать матку, эстрогены вводят еще 2—3 дня, после чего делают перерыв на 1—2 суток. При отсутствии эффекта — курс введения эстрогенов повторяют. При положительном окситоциновом тесте и «зрелой шейке матки» назначают внутривенно-капельное введение окситоцина или серотонина. Если введение окситоцина не привело к возникновению активной родовой деятельности, назначают серотонин или пахикарпин. Увеличивать дозу окситоцина более 10 ед. не следует.

Темп введения окситоцина и серотонина, по сравнению с методикой стимуляции родов, при возбуждении схваток должен быть несколько большим. После первоначальной пробы в течение 4—6 мин каждые 5—6 мин вводят на 5—10 капель больше, в дальнейшем введение зависит от родовой активности матки.

Если при введении 40—50 капель в минуту эффекта не наблюдается, темп введения окситоцина увеличивать не следует. То же относится и к серотонину.

Многие акушеры для ускорения и усиления родов производят разрыв плодного пузыря. Мы считаем, что этот метод применять не следует, так как он не гарантирует возбуждения сокращения даже в комплексе с гормональной подготовкой беременной к родам. При отсутствии плодного пузыря увеличивается возможность развития внутриматочной инфекции, что может значительно ухудшить общее состояние роженицы, по показаниям заболевания которой проводилось родовозбуждение.

Кольпеприз и метрейриз способствуют усилению сокращений матки, но вызвать роды этим методом можно сравнительно редко. Кроме того, при этом методе существует опасность повышения возможности инфицирования родовых путей.

Следует учитывать, что сравнительно у небольшого количества беременных отмечается преждевременное излитие вод и торпидная инертность матки. Шейка матки у таких женщин, несмотря на подготовку эстрогенами, в течение ряда дней остается плотной, без тенденции к размягчению и растяжению. Тонус матки низкий, спонтанная возбудимость и реакции на механические раздражители не наблюдаются. Угроза развития эндометрита, а иногда начавшийся эндометрит являются основанием для применения с целью родовозбуждения окситоцина или серотонина (до восстановления возбудимости матки). Однако при использовании этих средств эффекта не наблюдается. У этой категории женщин даже одновременное с родовозбуждением введение метрейринтера (при отсутствии противопоказаний к его применению) также не оказывает действия, в связи с чем прибегают к длительному и упорному механическому расширению шейки матки расширителями, а затем рукой. Обычно удается за один прием расширить шейку на 3—5 см. После механического растяжения шейки и наложения чашки вакуум-стимулятора или кожно-головных щипцов, при противопоказаниях к метрейризу, проводится очередной курс возбуждения родов. Нередко удается добиться схваток, которые в дальнейшем после введения окситоцина можно стимулировать серотонином (или в обратном порядке).

Вместо окситоцина и серотонина можно использовать питуитрин (10 ед.), однако вводить его следует только подкожно. Внутривенное введение может вызвать коллапс. При позднем токсикозе серотонин и питуитрин вводить не следует. Методы Штейна, Курдиновского недостаточно обоснованы и менее эффективны.

Лечение слабости родовой деятельности. Прежде чем начать лечение слабости родовой деятельности необходимо установить возможные причины этого состояния. Наиболее часто они генетически обусловлены или вызваны недостаточностью гормональной функции фетоплацентарного комплекса. Нередко наблюдается сочетание этих причин.

В настоящее время имеется несколько десятков вариантов схем лечения слабости родовой деятельности, многие из которых включают малоэффективные химические и гормональные препараты. Почти ни одна из старых схем лечения теоретически не обоснована и малоэффективна в клинике.

Слабость родовой деятельности почти всегда ухудшает состояние плода (ацидоз, гипоксия, отек мозга), поэтому необходимо одновременно со стимуляцией родов проводить профилактику асфиксии плода.

Из средств, оказывающих влияние на возбудимость и сократительную функцию гладкомышечных клеток матки, учитывая механизм их действия, целесообразно применять только несколько соединений или их сочетаний: окситоцин, серотонин и сочетанное их использование с эстрогенами и кальцием, а также простагландины $F_{2\alpha}$, E_1 и E_2 .

Методика лечения слабости родовой деятельности окситоцином состоит в следующем. В 350—400 мл 5% раствора глюкозы растворяют 10 ед. окситоцина и внутривенно или подкожно-капельно вводят по 10—15 капель в 1 мин. Если через 6—8 мин от начала введения окситоцина схватки не учащаются и не усиливаются, объем вводимого раствора следует увеличить до 25—35 капель в 1 мин и в дальнейшем регулировать темп поступления раствора активностью схваток. Эффект стимуляции сокращений матки окситоцином зависит от готовности миометрия реагировать на этот гормональный раздражитель. Продолжительность периода стимуляции составляет 2,5—3,5 ч.

Для усиления сенсibilизации матки к окситоцину до начала проведения ее необходимо назначать эстрогены. Их вводят в эфире (на 1 мл масляного раствора эстрогена 0,5 мл наркозного эфира) в количестве 300—400 ед/кг веса роженицы, окситоцин — через 3—3,5 ч или 5,5 ч от начала введения эстрогена (с эфиром или без него). Эффект родостимуляции увеличивается, если эстрогены в эфире вводят 2 раза по 20 000 ед.: первый раз — за 3,5 ч до начала введения окситоцина, второй раз — в начале введения окситоцина. Действие окситоцина усиливается, если в часы введения эстрогенов и окситоцина вводят внутривенно хлористый кальций или глюконат кальция (10% 10 мл). Во время стимуляции родовой деятельности необходимо

назначать аскорбиновую кислоту, коамид, витамины В₁, В₁₅ и кокарбоксилазу.

Если при введении 10 ед. окситоцина получен слабый эффект, продолжать стимуляцию хинином, пахикарпином или прозерпином не следует, так как эти препараты во много раз менее эффективны, чем окситоцин. Если реакция матки на окситоцин была хорошо выражена во время введения препарата, стимуляцию необходимо продолжить пахикарпином (по 2—3 мл 3% раствора через 2—3 ч) или солянокислым хинином (по 0,05 через 30 мин, 4—5 раз). Введение димеколина релаксирует мышцы шейки матки и ускоряет раскрытие. До и во время стимуляции показано назначение триоксазина — транквилизатора, который также оказывает релаксирующий эффект на ткани шейки матки (400 мг 2 раза в сутки). При ригидности шейки (для ускорения расширения ее) в ее ткань вводят 64—120 ед. лидазы, растворенной в 50—75 мл 0,25% новокаина. Необходимо следить за питанием роженицы. Другие мероприятия (слабительное, горячие клизмы) не заслуживают серьезного внимания при использовании таких препаратов, как окситоцин, серотонин или простагландин F_{2a}.

Серотонин, как и окситоцин (по той же методике), вводят в эфирно-масляном и масляном растворе после лечения эстрогенами.

Если роды не закончились в результате стимуляции окситоцином или серотонином через 16—18 ч от начала стимуляции, назначают медикаментозный сон (отдых) не менее чем на 6—7 ч. Роженицу следует поместить в отдельную затемненную палату, накормить, обернуть полотенцем с теплой мыльной водой, дать указанные выше витамины, промедол с но-шпой и триоксазин. После отдыха у значительной части рожениц развивается хорошая спонтанная родовая деятельность, а при необходимости — стимуляция повторяется. При минимальном эффекте или отсутствии его проводить стимуляцию дважды в сутки не следует, это истощает энергетические резервы матки и физические силы роженицы. При отсутствии эффекта от окситоцина иногда удается усилить схватки серотонином. Однако у большинства рожениц при недостаточной эффективности одного препарата другой также не вызывает интенсивной родовой деятельности.

При вторичной слабости родовой деятельности, когда наступил второй период, а утомление матки и общее физическое утомление нарастают, можно использовать 1% раствор сигетина в количестве 2—4 мл (лучше в 20 мл 40% глюкозы), после чего начинать капельное введение окситоцина или серотонина и применять глюконат кальция. При необходимости — оператив-

ное родоразрешение. Если вторичная слабость развивается в конце первого периода, необходимо назначить медикаментозный сон и отдых. Чтобы вызвать сон (отдых), мы используем три сочетания медикаментов: 1-е — триоксазин — 600 мг, этаминал натрия — 200 мг, промедол 2% — 1 мл, но-шпа — 2 мл, пипольфен — 50 мг; 2-е — виадил Г — 50 мг внутривенно, триоксазин — 600 мг, этаминал натрия 100 мг, но-шпа — 2 мл, пипольфен — 50 мг; 3-е — оксибутират натрия (ГОМК) — 20% 20 мл внутривенно, но-шпа — 2 мл, пипольфен — 50 мг. Этаминал натрия можно заменить ноксироном. Дискоординированные схватки снижаются но-шпой, атропином, палеролом, апрофеном (последний оказывает релаксирующее действие на мышцы шейки матки).

Торможение сократительной функции матки

Торможение сокращений матки проводят в случаях возникновения угрозы преждевременного прерывания беременности в разные сроки ее развития.

Для развития оплодотворенного яйца в матке создаются благоприятные условия, возникают изменения структуры и функций тканей (эндометрий, миометрий), которые обеспечивают на оптимальном уровне обмен веществ между материнским организмом и плодом. Однако у некоторых женщин в силу особенностей функций организма или влияния отрицательных факторов внешней среды такие условия не возникают.

Отсутствие нормального децидуального метаморфоза слизистой оболочки матки, высокая возбудимость и моторная активность миометрия в ранних стадиях развития эмбриона могут привести к выбрасыванию маткой оплодотворенного яйца или отторжению его от тканей decidua. Аборт может быть в ранних стадиях развития оплодотворенного яйца, еще до клинического проявления беременности — задержки менструации.

Установлено, что из 1000 беременностей на протяжении всего пренатального (дородового) периода прерывается 300—370, причем на первые два месяца приходится от 61,3 до 45,8% всех случаев гибели эмбрионов.

Среди основных факторов, определяющих развитие эмбриона в ранних стадиях, решающее значение имеет нормальный уровень секреции эстрогенов и прогестерона. С самого начала беременности эти гормоны выделяются в основном яичником, а с периода образования плаценты — клетками синцития. Недостаток синтеза этих гормонов приводит к гибели эмбриона, отторжению децидуальной оболочки и плодизгнанию. Своевременное

восполнение организма женщины недостающими эстрогенами и прогестеронами может восстановить нормальное течение беременности.

Среди различных видов акушерской патологии преждевременное самопроизвольное прерывание беременности занимает значительное место. Различают самопроизвольное прерывание беременности (аборт) в ранние сроки — до 16 недель, поздние — от 16 до 27 недель и преждевременные роды — в 28—37 недель. При установлении диагноза прерывания беременности необходимо определить срок беременности и стадию развития аборта.

Торможение сокращения матки в ранние сроки беременности. Среди лиц, недонашивающих беременность, преобладают женщины молодого возраста (до 25 лет), не рожавшие, имеющие первую или вторую беременность.

У некоторых женщин недонашивание беременности может наблюдаться многократно: первая и последующие беременности прерываются самопроизвольно. Такие выкидыши получили название привычных спонтанных абортов (*abortus habitualis*). Причина недонашивания в первом и остальных случаях одна и та же, устранение ее может полностью восстановить нарушение корреляции между материнским организмом и плодом и привести к сохранению беременности. Недоразвитие половых органов, особенно матки, обуславливает недостаточность эстрогенной функции яичника у этих женщин. Недостаток эстрогенов и прогестерона может служить причиной гибели эмбриона или повышенной моторной функции матки. Как в одном, так и в другом случае наступает прерывание беременности. При своевременном восполнении организма необходимыми гормонами беременность может быть сохранена.

Пороки развития матки, если они не сопровождаются нарушением функции яичников, а в дальнейшем плаценты, не имеют существенного значения.

Из других причин недонашивания следует отметить гипо- и гиперфункцию щитовидной железы. Функциональная недостаточность щитовидной железы оказывает большее влияние, чем ее гиперфункция. Тироксин — гормон щитовидной железы — играет важную роль в развитии эмбриона в сроки до 20—24 недель беременности, т. е. до начала функциональной деятельности щитовидной железы плода. Мы установили, что в местности, где имеется недостаток йода в окружающей среде, процент недонашивания беременности более высокий. Профилактический прием йода может полностью предупредить развитие данной патологии.

Эмоциональные потрясения (психическая травма) также могут быть причиной выкидыша и преждевременных родов. В дан-

ном случае корковые процессы оказывают влияние на моторную функцию матки через гипоталамо-гипофизарную систему, регулирующую синтез и активность веществ тономоторного действия (окситоцин, серотонин, эстрогены).

Причиной преждевременного прерывания беременности могут явиться ее осложнения: токсикозы беременных, аномалия развития и прикрепления плаценты (предлежание ее), многоводие и многоплодие, преждевременная отслойка плаценты, сочетание беременности и фибромиомы и др.

Прерывание беременности в ранние периоды ее могут вызвать острые инфекционные заболевания и в некоторых случаях локализованные воспалительные процессы. Следствием любого инфекционного процесса у матери может быть преждевременное возбуждение сократительной функции матки и плодизгнание, повреждение плаценты — органа обмена и источника гормонов — и последующая гибель плода. Две последние причины могут не вызвать возбуждения родовой деятельности, тогда мертвый плод и околоплодные воды подвергаются резорбции (рассасыванию), а остатки плода длительное время находятся в матке. Плод, погибший в ранней стадии развития, получил название *missed abortion*, в поздней — *missed labour*. Прерывание беременности в ранние сроки (до 18 недель) почти всегда сопровождается кровотечением и болями внизу живота. Наличие болей указывает на сокращение матки и раскрытие шейки.

В начальных стадиях развития аборта — угрожающий аборт (*abortus imminens*), начавшийся аборт (*abortus incipiens*) — возможно сохранение беременности. *Abortus imminens* характеризуется появлением незначительных кровянистых выделений или боли. Для этих беременных характерна высокая возбудимость матки. Даже обычные движения беременной или пальпация матки при влагалищном исследовании вызывают длительное ее сокращение. При этом шейка матки остается закрытой. Если причина аборта выявлена и устранима, всегда можно добиться сохранения беременности. *Abortus incipiens* характеризуется сглаживанием или укорочением шейки матки и различной степенью ее раскрытия. В начальном периоде этой стадии возможно еще сохранение беременности. Сохранить беременность при других стадиях развития аборта, как правило, невозможно.

Каковы же методы лечения больных с недонашиванием беременности, если на основании данных анамнеза или в результате определения уровня экскреции эстрогенов (эстриола) будет установлена гормональная недостаточность яичника или плаценты? Этим беременным необходимо вводить эстрогены с прогестероном. Дозу гормонов определяют эмпирически. Первые

2—3 инъекции следует назначать ежедневно: эстрогена — 0,5 мг, прогестерона — от 10 до 15 мг. Обычно уже после двух инъекций резко снижается возбудимость матки, уменьшаются или прекращаются кровянистые выделения. Если после 3 дней лечения эти явления не исчезают, необходимо увеличить дозу гормонов: эстрогена — 1 мг, прогестерона — 25 мг в течение 3 дней, а в дальнейшем лечение проводить через 1—2 дня (на курс 8—10 инъекций) в зависимости от клинических проявлений течения беременности. Это лечение дополняется ежедневным приемом витаминов Е и С, андоксина, триоксазина. Рост плода сопровождается увеличением матки и умеренно выраженным растяжением ее стенок в связи с наличием определенного внутриматочного давления и смещением органа. На протяжении всей беременности до начала родов шейка матки не подвергается растяжению (раскрытию) и выполняет роль запирающего органа.

У некоторых женщин запирающая функция шейки матки нарушается в результате гормональной недостаточности или морфологических изменений мышцы в области внутреннего зева (разрыв шейки). В этом случае плодное яйцо не будет находиться в замкнутой полости. В области внутреннего зева с возрастанием срока беременности будет увеличиваться свободное пространство, к которому прилежат оболочки. При повышении давления в полости матки и отсутствии противодействия со стороны шейки (недостаточность запирающей функции) может произойти разрыв или выпадение оболочек, отхождение вод, выкидыш. Наличие данной патологии можно определить до наступления беременности методом метрографии. С целью лечения недостаточности запирающей функции матки под местной анестезией в ранние стадии беременности (7—9 недель) производят сужение просвета канала шейки матки ближе к внутреннему зеву наложением лигатуры, которую проводят в подслизистой шейки матки (над мышечным слоем) с последующим введением прогестерона в течение 2—6 дней (по 10—20 мг). Лигатуру удаляют незадолго до родов или с момента появления схваток. Практика показала высокую эффективность этой операции. Разрыв шейки матки подлежит лечению методом восстановительных операций.

Из указанных выше осложнений, вызывающих недонашивание беременности, только токсикозы можно эффективно лечить, если их развитию не предшествовали органические заболевания почек, печени и сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь). Аномалия развития и прикрепления плаценты неустраняемы и исход беременности зависит от выраженности данной

патологии. При многоводии терапевтические возможности ограничены, так как этиология нарушений функции водной оболочки остается пока невыясненной.

При фибромиомах, вызывающих аборт или преждевременные роды, очень часто удается сохранить беременность блокированием сокращения матки (прогестерон, тропацин, сернокислая магнезия, но-шпа и др.).

Преждевременное прерывание беременности обусловлено в какой-то мере изосерологической несовместимостью крови матери и плода (несовместимость по резус-фактору, по группе крови АВО и некоторым другим факторам). Изосерологическая несовместимость может явиться причиной гибели плода или различной степени нарушений его функций. Гибель плода может в дальнейшем вызвать аборт или преждевременные роды.

Установление диагноза преждевременного прерывания беременности (аборт, преждевременные роды) не представляет трудности. В ранние сроки беременности об угрозе прерывания свидетельствуют схваткообразные боли внизу живота и кровотечение. Эти два признака могут появляться самостоятельно. При пальпации матки определяется ее высокая возбудимость.

При угрозе аборта и преждевременных родов шейка матки, как правило, остается неизменной, при начавшемся аборте и родах она укорачивается (сглаживается) и открывается. Сокращения матки (схватки), вызывающие сглаживание шейки и ее открытие, могут не сопровождаться болевыми ощущениями. Для определения эффективности лечебных мероприятий необходимо контролировать степень их блокирующего действия на сократительную функцию матки с помощью влагалищного или ректального исследования. При сглаженной и открытой шейке матки не следует препятствовать плодизгнанию.

Чрезвычайно важно установить причины самопроизвольного аборта и родов. Тщательно собранный анамнез может дать необходимые сведения. Их следует дополнить данными общих, гинекологических и клинико-лабораторных исследований.

В настоящее время установлено, что у беременной женщины из общего количества эстрогенов, выделяющихся с мочой, около 90% составляет фракция эстриола. Уровень эстриола особенно интенсивно увеличивается в первой половине беременности. Развитие беременности возможно при условии определенных уровней экскреции эстриола. Кривая экскреции эстриола почти круто поднимается вверх с первых недель беременности. Если экскреция эстриола в суточном количестве мочи составляет меньше 8 мг, значительно повышается возможность внутриутробной гибели плода вследствие снижения выносливости его к

действию неблагоприятных факторов. При экскреции эстриола 4,9 мг/сутки возникает угроза для жизни плода. Если уровень продукции эстриола не восстанавливается, плод гибнет.

Уменьшение экскреции эстриола в 10 раз указывает на внутриутробную смерть плода. Это очень точный диагностический тест, использование его дает возможность установить причину прерывания беременности и применить в комплексе лечебных мероприятий метод гормональной корреляции.

При лечении больных с недонашиванием беременности врач должен всегда помнить, что почти у всех женщин этой группы резко нарушено душевное равновесие. Таких больных следует сосредоточивать в специальных отделениях или палатах, где могут быть созданы необходимые условия для диагностических и лечебных мероприятий, а также охранительный режим.

У значительной части больных этой категории для поддержания душевного равновесия недостаточно воздействия словом, необходимо применение брома с кофеином и транквилизирующих средств: мепротана, триоксазина и др. Эти препараты снижают нервно-психическую возбудимость, а в сочетании со снотворными очень быстро восстанавливают душевное равновесие больных. Важным фактором в сохранении беременности является строгий постельный режим.

Торможение сокращений матки в поздние сроки беременности и при преждевременных родах. При выраженной сократительной деятельности матки в поздние сроки беременности (более 26—28 недель) прогестерон оказывает небольшое тормозящее действие на сокращение матки. Влокируют сокращение матки сернокислая магнезия (25% раствор по 20 мл 2—3 раза в сутки), тропацин (0,01 3 раза в сутки) и др. Для каждой больной должна быть выработана определенная схема введения миоблокирующих препаратов, которые иногда следует назначать в сочетании. В комплексе лечебных мероприятий показано применение витаминов С и Е, которые в некоторой степени потенцируют действие гормонов.

При недостаточной запирающей функции шейки матки единственным эффективным средством является наложение на шейку кольцевидного шва.

При точном установлении гибели плода необходимо сразу же приступить к родовозбуждению. Длительное пребывание в полости матки мертвого плода может привести к истощению свертывающей системы крови и, при эвакуации элементов плодного яйца, явиться причиной афибриногемического кровотечения.

При отхождении вод в сроки до 26—27 недель у большей части женщин не удается сохранить беременность до более бла-

гоприятного периода родовой деятельности. При отхождении вод в более поздние сроки следует всегда стремиться (при отсутствии симптомов внутриматочной инфекции) к сохранению беременности. Каждая неделя продолжающейся беременности увеличивает возможность рождения жизнеспособного ребенка. Практика показала, что среди женщин с угрозой преждевременных родов у 70—75% удается сохранить беременность или продлить ее до более благоприятных сроков.

Женщины, у которых прервалась беременность, должны быть поставлены на учет в женской консультации, их необходимо тщательно обследовать с целью выяснения причины недонашивания. Между предшествовавшей и последующей беременностью должен быть промежуток не менее 6 месяцев. За это время нужно обследовать больную, установить характер овариально-менструальной функции и при необходимости провести соответствующее лечение. При назначении терапии угрожающих состояний по прерыванию беременности следует исходить из этиологических моментов, вызывающих эту патологию. Большое значение имеет индивидуальный подход в разработке лечебных мероприятий при недонашивании беременности, особенно при-
вычном.

ЛИТЕРАТУРА

Астринский С. Л. Развитие иннервации полового аппарата женщины. Издательство АН СССР, 1952.

Бакшеев Н. С. Вопросы клиники и патогенеза нарушений моторной функции матки в родах.— «Акуш. и гин.», 1969, № 8, с. 51—55.

Бакшеев Н. С. Биохимические изменения в матке в динамике беременности и родов. XII Всесоюзный съезд акуш.-гин. (тез. докл.). М., 1969, с. 10—11.

Бакшеев Н. С. Маточные кровотечения в акушерстве. К., 1970.

Бакшеев Н. С., Михайленко Е. Т. Динамика содержания сократительного белка — актомиозина в мышце матки при различных сроках беременности.— «Акуш. и гин.», 1963, № 5, с. 21—36.

Бакшеев Н. С., Михайленко Е. Т. Влияние эстрогенов и ионов кальция на состояние актомиозиновой системы и углеводно-фосфорный обмен в матке.— «Акуш. и гин.», 1964, № 5, с. 28—33.

Бакшеев Н. С., Лявинец А. С. Актуальные вопросы патогенеза и лечения асфиксии новорожденных.— В кн.: Терминальные состояния в акушерстве и гинекологии. К., 1965, с. 147—156.

Бакшеев Н. С., Лявинец А. С. Патогенетические основы лечения асфиксии у новорожденных.— В кн.: Антенатальная охрана плода. М., 1968, с. 172—181.

Бакшеев Н. С., Степанковская Г. К. Некоторые вопросы физиологии и патологии сократительной функции матки в родах.— В кн.: Акушерство и гинекология. К., 1972, с. 3—17.

Бакшеев Н. С., Курский М. Д. Серотонин и функция гладких мышц.— «Акуш. и гин.», 1969, № 9, с. 3—10.

Бакшеев Н. С., Михайленко Е. Т. Динамика изменений содержания электролитов натрия и калия в плазме крови и в мышце матки женщины во время беременности.— «Вопросы охраны материнства и детства». 1969, № 3, с. 54—60.

Бакшеев Н. С., Михайленко И. Т. Биохимия сокращения мышц матки.— «Акуш. и гин.», 1966, № 6, с. 5—11.

Бакшеев Н. С., Михайленко Е. Т., Золотоверхий А. Д. Нарушение моторной функции матки в родах как причина смертельных исходов у рожениц в родильниц.— В кн.: Регуляция родовой деятельности, К., 1966, с. 67.

Бакшеев Н. С., Агарков Г., Михайленко Е. Т. Интрамуральная иннервация мышцы матки женщины в разные сроки беременности.— «Акуш. и гин.», 1968, № 3, с. 3—7.

Бакшеев М. С., Степанківська Г. К., Михайленко О. Т. Динаміка накоплення піровиноградної і молочної кислот у роділь та плода в тканинах матки і плаценти і стан кислотно-лужної рівноваги в крові матері і плода.— «Педіат., акуш. і гін.», 1972, № 5, с. 33—38.

Бакшеев Н. С., Курский М. Д., Тугай В. А. и др. Влияние серотонина

на включение Ca^{45} в ткани мозга, мышцы матки и печени.— В кн.: Вопросы медицинской химии. Т. 28, в. 6, 1972, и. 621—627.

Вартапетова В. Г., Короза Г. С., Курдюкова В. Г. Спонтанная сократительная деятельность изолированной матки крыс и влияние окситоцина и ацетилхолина на ее моторную функцию при переносенной беременности.— «Акуш. и гин.», 1971, № 3, с. 48—51.

Воронцов Л. С., Шуба М. Ф. Физический электроток нервов и мышц. К., 1966.

Громова Е. А. Серотонин и его роль в организме. М., 1966.

Железнов Б. И. Структура и функциональная морфология мышцы матки при нормальной беременности, в родах и при слабости родовых сил. VII Межд. конгресс акуш.-гин., М., 1973, с. 57.

Жуков Е. К. Очерки по нервно-мышечной физиологии. Л., 1969.

Кеткин А. Т. Зависимость действия ацетилхолина и норадреналина на сократительную активность тела и шейки матки от степени растяжения и гормонального фона.— «Акуш. и гин.», 1969, № 1, с. 22—24.

Курский М. Д., Бакшеев Н. С. Биохимические механизмы действия серотонина. К., 1974.

Ласси Н. И. К механизму функциональной перестройки миометрия при беременности. Всесоюз. симпозиум «Физиология гладкой мышцы», Л., 1972, с. 33—34.

Ласси Н. И. О спонтанной сократительной активности продольного и кольцевого слоев мускулатуры матки у небеременных и беременных кошек.— «Физиол. ж. СССР», 1969, с. 1282—1287.

Ласси Н. И., Прокопович Н. Б. О содержании норадреналина и адреналина в продольном и кольцевом слоях мускулатуры матки небеременных и беременных кошек.— «Физиол. ж. СССР», 1971, с. 620—624.

Манухин Б. Н. Физиология адренорецепторов. Л., 1968.

Меньшиков В. В., Старостина Т. А., Лукичева Т. И. Содержание катехоламинов в матке и их экскреция при беременности, нормальной родовой деятельности и слабости родовых сил.— «Акуш. и гин.», 1961, № 5, с. 51—55.

Орлов Р. С. Физиология гладкой мускулатуры. М., 1967.

Орлов Р. С. Основы современной электрофизиологии миометрия.— «Акуш. и гин.», 1969, № 1, с. 3—10.

Орлов Р. С., Васильев А. Г. Роль клеточной мембраны в становлении гуморальной регуляции сократимости миометрия.— «Физиол. ж. СССР», 1972, с. 1737—1742 (6).

Орлов Р. С., Васильев А. Г. К механизму формирования функциональных свойств мембраны клеток миометрия.— «Докл. АН СССР», 1972, № 6, с. 1482—1484.

Орлов Р. С., Хамитов Х. С., Улумбеков Э. Г. Вопросы структуры и функции клеток гладкой мускулатуры и миокарда. Л.,— «Усп. физиол. наук», 1971, № 2, с. 26—48.

Орлов Р. С., Изаков В. Я., Кеткин А. Т. и др. Регуляторные механизмы клеток гладкой мускулатуры и миокарда. Л., 1971.

Персианинов Л. С. Аномалии родовой деятельности.— В кн.: Акушерский семинар. Минск, 1960, № 2, с. 282.

Персианинов Л. С. Регуляция родовой деятельности. XII Всесоюз. съезд акуш.-гинеколов (тез. докл.). М., 1969, с. 5—6.

Персианинов Л. С. Регуляция родовой деятельности.— В кн.: Труды XII Всесоюзного съезда акуш.-гин., М., 1971, с. 77—84.

Ходоров Б. И. Проблема возбудимости. Л., 1969.

Шванг Л. И., Федоров Н. Д. О применении пьезоэлементов для регистрации некоторых физиологических процессов.— «Физиол. ж. СССР», 1954, 40, 1, с. 90—91.

Шевченко И. Т., Богатов О. П., Хрипта Ф. П. Элементы вариационной статистики для медиков. К., 1970.

Шуба М. Ф. Об электрических свойствах гладкой мышцы.— В кн.: Биофизика. М., т. 10, в. 1, 1965, с. 64—71.

Яковлев И. И. О структуре и физиологии гладкой мускулатуры беременной матки.— «Акуш. и гин.», 1965, № 2, с. 3—9.

Anderson N. C. Voltage-clamp studies on uterine smooth muscle. The J. of general physiol., 1969, v. 54, 2, 145—165.

Bergman R. A. Intercellular bridges in ureteral smooth muscle. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1958, 102, 195—202.

Bülbring E. E., F. R. S. and Tomita T. The effect of sodium and calcium on the action potential of the Smooth Muscle of the guinea-pig taenia coli. J. Physiol., 1969, 200, 637—654.

Burnstock G., Prosser C. Conduction in smooth muscles: comparative electrical properties. A. J. Physiol., 1960, 199, 553—559.

Caesar R., Edwards G. A., Ruska H. Architecture and nerve supply of mammalian smooth muscle tissue. J. Biophys. a. Biochem Cytol., 1957, 3, 867—878.

Casteels F. R. and Kariyama H. Membrane potential and ionic content in pregnant and non-pregnant rat myometrium. J. Physiol., 1965, 177, 263—287.

Csapo A. The effect of Oxytocic substances on the excitability of the uterus. In: "Oxytocin" Pergamon Press, New-York. Oxford. London. Paris, 1961, 100—121.

Csapo A. A study of the parturient uterus with the microelectrode technique. Endocrinology, 1961, 68, No 6, 1010—1025.

Csapo A. Smooth muscle as a contractile unit. Physiol. Rev., 1962, 42, Suppl., n. 5, 7—33.

Csapo A. I. and Takeda H. Effect of progesterone on the electric activity and intrauterine pressure of pregnant and parturient rabbits. Am. J. Obst. a. Gynecol., 1965, 91, 2, 221—231.

Daniel E. E. Smooth muscle electrolytes. Canad. J. Biochem. and Physiol., 1958, 36, 805—818.

Dewey M. M., Barr L. Intercellular connection between smooth muscle cells: the Nexus. Science, 1962, 37, 670.

Daniel E. E., Singh H. The electrical properties of smooth muscle cell membrane. Canad. J. Biochem. and Physiol., 1958, 36, 959—975.

Daniel E. E., Singh H. The electrical properties of smooth muscle cell membrane. Canad. J. Biochem. and Physiol., 1958, 36, 959—975.

Durbin R. P., Jenkinson D. H. The calcium dependence of tension development in depolarized smooth muscle. J. Physiol., 1961, 57, 1, 90—96.

Evans D. H. L., Schild H. O., Thesleff S. Effect of drugs on depolarized plain muscle. J. Physiol., 1958, 143, 474—485.

Gansler H. Phasenkontrast—und elektronen mikroskopische Untersuchungen zur Morphologie und Funktion der glatten Muskulatur. Ztschr. Zellforsch., 1960, 52, 60—92.

Gansler H. Phasenkontrast und elektronen-mikroskopische Untersuchungen zur Innervation der glatten Muskulatur. Asta neuroveget., 1961, 22, 192.

Gansler H. Struktur und Funktion der glatten Muskulatur. II. Licht.— und Elektronenmikroskopische Befunde in Hohlorganen von Ratte, Meerschweinchen und Mensch. Ztschr. Zellforsch., 1961, 55, 724—762.

Goodford P., Hermansen K. Sodium and potassium movements in the unstriated muscle of the guinea-pig taenia coli. J. Physiol., 1961, 158, 426—448.

- Hanson J., Huxley H. E. The structural basis of contraction in striated muscle. Symp. Soc. Exptl. Biol., 1955, 9, 228—264.
- Hasselbach W., Makinose M. Die Calciumpumpe der Erschlaffungsgrana des Muskels und ihre Abhängigkeit von der ATP-Spaltung. Biochem. Z., 1961, 333, 518—528.
- Hasselbach W., Makinose M. Über den Mechanismus des Calcium transportes durch die Membranen des Sarkoplasmatischen Reticulums. Biochem. Z., 1963, 339, 2, 94—111.
- Hodgkin A. L. The conduction of the nervous impulse. Liverpool University Press, Liverpool, 108 pp., 1964.
- Huxley H. E. The double array of filaments in cross-striated muscle. J. Biophys. Biochem. Cytol., 1957, 3, 631—648.
- Jung H. Über die Elektrophysiologie der Uterusmuskulatur. Biblioth. Gynecol., 1958, 17, 4—14.
- Jung H. The effect of oxytocin on the mechanism of uterine excitation. Oxytocin. Pergamon Press. New-York—Oxford. London. Paris, 1961, 87—99.
- Kao C. Contents and distributions of potassium, sodium and chloride in uterine smooth muscle. Am. J. Physiol., 1961, 201, 717—722.
- Kao C., Siegman M. Nature of electrolyte exchange in isolated uterine smooth muscle. Am. J. Physiol., 1963, 205, 674—680.
- Kao C. Y., Nishiyama A. Ovarian hormones and resting potential of rabbit uterine smooth muscle. Am. J. Physiol., 1964, 207, 793—799.
- Kobayashi M., Irisawa H. Effect of sodium deficiency on the action potential of the smooth muscle of ureter. Am. J. Physiol., 1964, 206, 1, 205—210.
- Kuriyama H. Effect of electrolytes on the membrane activity of the uterus. Pharmacol. of Smooth Muscle, 1963, 6, 127—141.
- Mark J. S. T. An electron microscope study of uterine smooth muscle. Anat. Rec., 1956, 125, 473—493.
- Marshall J. Effects of estrogen and progesterone on single uterine muscle fibers in the rat. Am. J. Physiol., 1959, 197, 935—942.
- Marshall J. M. Regulation of Activity in Uterine Smooth muscle. Physiol. Rev., 1962, 42, Suppl., 213—223.
- Marshall J. M. Behavior of uterine muscle in Na-deficient solutions effects of oxitelin. Am. J. Physiol., 1963, 204, 732—738.
- Marshall J. M. Relation between ionic environment and the action of drugs on the myometrium. Fed. proceedings, 1968, v. 27, № 1, 115.
- Nagai T., Prosser C. L. Electrical parameters of smooth muscle cells. Am. J. Physiol., 1963, 204, 5, 915—924.
- Nagai T., Prosser C. L. Electrical parameters of intestinal smooth muscle cells. Am. J. Physiol., 1963, 204, 915—924.
- Palay S. L. Synapses in the central nervous system. J. Biophys. Biochem. Cytol., 1956, 2, 193—202.
- Peachey L. D., Porter H. R. Intracellular impulse conduction in muscle cells. Science, 1959, 129, p. 721.
- Pease D. C., Poule W. Electron mechanism of action of acetylcholine. Pharmacol. of Smooth Muscle, 1964, 6, 71—80.
- Prosser C. L. Conduction in nonstriated muscles. Physiol. Rev., 1962, 42, Suppl. 5, 193—206.
- Sandow A. Excitation—contraction coupling in skeletal muscle. Pharmacol. Rev., 1965, 17, p. 265.

Николай Сергеевич Бакшеев

Ратмир Сергеевич Орлов

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МАТКИ

Научный редактор *Г. К. Степанковская*

Редактор издательства *Л. И. Ковтун*

Оформление художника *Н. Н. Нечвоглод*

Художественный редактор *Н. С. Сердюкова*

Технический редактор *В. П. Бойко*

Корректоры *Л. П. Шклярук,*

Н. К. Сопиженко, Е. И. Конотопцева

БФ 13830. Заказ 5—2572. Сдано на производство 1/X 1975 г. Подписано к печати 3/III 1976 г. Формат 60×84¹/₁₆. Тираж 40 000. Уч.-изд. л. 11,65. Физ. печ. л. 11,5. Усл. печ. л. 10,70. Бумага тип. № 1. Цена в переплете № 5 84 коп., в мягкой обложке 73 коп.

Издательство «Здоров'я», г. Киев, ул. Кирова, 7.

Отпечатано с матриц Головного предприятия республиканского производственного объединения «Поліграфкнига» Госкомиздата УССР, Киев, Довженко, 3 на Белоцерковской книжной фабрике, ул. К. Маркса, 4. Зак. 281.