

Биолог. журн. Армении, 1-2 (58), 2006

УДК 618.1-324/25

ВЛИЯНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНА E₁ - САЙТОТЕКА, ОКСИТОЦИНА, УНИТИОЛА И МИЛДРОНАТА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАТКИ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Л.Р. АБРАМЯН

*Институт перинатологии, акушерства и гинекологии
Республики Армения, 375096, Ереван
Государственное учреждение Институт акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, СПб*

The influence of different doses of saltotec (misoprostol) on contractive activity of the uterus of 70 pregnant rats before delivery has been examined. 25, 50, 100 mkg/kg of saltotec (misoprostol) intrauterine injections increase either the amplitude or the frequency of the bioelectric activity of miometrium. The highest influence has been recorded in case of 100 mkg/kg dose. In one hour its activity decreases up to starting point. The application of oxytocin together with saltotec increases the uterotonic influence, in 90 minutes the amplitude and frequency of the miometrium biopotentials recover, reaching the norm point. Initial application of unitol and mildronate with further injection of saltotec brings to expressed uterotonic influence.

Простагландин E₁ - сайтотек - окситоцин - унитиол - милдронат - мизопроствол - родовозбуждение

Улучшение созревания шейки матки и родовозбуждение с использованием простагландина является дорогой методикой. кроме того для хранения препарата требуется холодильник. Мизопроствол (сайтотек), представляющий собой метилэстер простагландина E₁, был разработан для предупреждения и лечения пептической язвы желудка, вызванной ингибиторами синтеза простагландинов. Это - недорогой препарат, который может храниться при комнатной температуре и оказывает маловыраженное побочное действие, при пероральном или интравагинальном применении происходит его быстрое всасывание.

Мизопроствол широко используется в акушерской практике, несмотря на то что не зарегистрирован для этих целей. Именно поэтому не проводилось исследований, посвященных определению оптимальных дозировок и безопасности применения данного препарата. Тем не менее опубликованы данные [1, 3] об эффективности перорального, вагинального и ректального введения мизопроствола в целях созревания шейки матки при доношенном сроке беременности и применяемого для родовозбуждения.

Результаты нескольких клинических исследований свидетельствуют о том, что вагинальное введение мизопроствола (в дозе 25 мкг каждые 2-3 ч.

50 мкг каждые 4 ч или 100 мкг каждые 6-12 ч) является более эффективным для родовозбуждения по сравнению с окситоцином или динопростомом в обычных дозировках. Однако использование мизопростола сопровождалось увеличением частоты окрашивания околоплодных вод меконием, развитием гиперстимуляции матки или тахисистолии маточных сокращений и снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода. Следует принимать во внимание возможность искажения данных в связи с методологическими погрешностями в исследованиях (не использовался слепой метод) и данные исследований имели слишком малую выборку.

В то же время применение мизопростола в низких дозах (25 мкг каждые 6 ч) менее эффективно по сравнению с более высокими дозами (25 мкг каждые 3 ч), но уровень гиперстимуляции матки при использовании первой схемы ниже [2].

Таким образом, мизопропростол представляется весьма эффективным, недорогим и удобным в использовании препаратом для родовозбуждения и подготовки беременных к родам. В связи с экономическими и, возможно, клиническими преимуществами применения мизопростола возникает насущная потребность в проведении дальнейших исследований для определения его безопасности и эффективности различных доз на маточную активность в эксперименте и в клинике.

Однако до настоящего времени в литературе отсутствуют данные о влиянии различных доз простагландина E₁ на маточную активность, а также о применении его в сочетании с окситоцином и антигипоксантами и антиоксидантами (унитиол, милдронат) на сократительную активность матки в эксперименте.

Целью данного исследования было изучить влияние различных доз сайтотека (мизопростола) на сократительную активность матки беременных крыс (перед родами).

Материал и методика. Опыты проведены на 70 половозрелых беременных (20-21-й день) крысах линии "Вистар" массой 180-200г. Все животные получены из питомника "Ранпозит" РАМН и содержались в регламентированных условиях вивария ГУ НИИАГ им.Д.О.Отта РАМН (СПб) на стандартном сбалансированном рационе при свободном доступе к пище и воде.

Крысы самки, прошедшие 10-14-дневный карантин, разделены на 7 рандомизированных групп:

1. Контрольная группа, получавшая физиологический раствор, 0,2 мл/на животное.
2. Сайтотек, 25 мкг/кг, внутривбрюшинно (в/б).
3. Сайтотек, 50 мкг/кг, в/б
4. Сайтотек 100 мкг/кг, в/б
5. Окситоцин, 0,5 МЕ/на животное, в/б
6. Сайтотек, 100 мкг/кг, в/б, через 20 мин окситоцин, 0,5 МЕ/животное, в/б
7. Унитиол, 250 мг/кг, в/б + милдронат 250 мг/кг, в/б, через 20 мин сайтотек 100 мкг/кг, в/б.

Каждая группа состояла из 9-10 крыс.

Ежедневно проводили цитологический анализ влагалищных мазков. День обнаружения сперматозоидов в мазке рассматривали как первый день беременности.

На 21-й день после покрытия животным подопытных групп вводили внутривбрюшинно испытуемые препараты - сайтотек, окситоцин, унитиол в сочетании с

милдронатом в дозах, адекватных клиническим в перерасчете на кг массы беременной женщины.

Сайтотек вводили в дозах 25, 50, 100мкг/кг; окситоцин - 0,5МЕ в 0,1мл на животное, унитюл - 250 мг/кг, милдронат - 250 мг/кг.

О сократительной активности матки судили на основании регистрации биопотенциалов миометрия.

Регистрацию амплитуды и частоты биопотенциалов матки осуществляли с помощью 8-канального электроэнцефалографа фирмы "Galileo" в острых условиях опыта *in vivo* по методике, разработанной проф. Б.Б. Корховым.

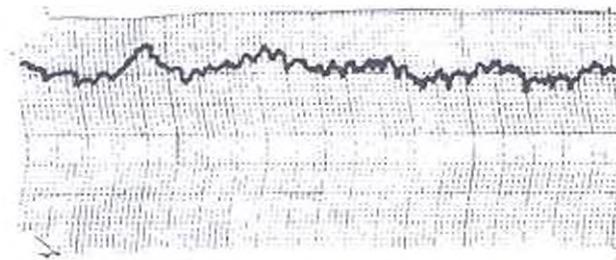
Результаты и обсуждение. Результаты исследования влияния испытуемых препаратов на биопотенциалы миометрия беременных крыс (перед родами) представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Установлено, что сайтотек (мизопростол в дозах 25, 50, 100 мкг/кг) при внутривагинальном введении усиливает биоэлектрическую активность (как амплитуду, так и частоту) миометрия. Наиболее выраженный эффект наступает при введении сайтотека беременным крысам в дозе 100мкг/кг. Так, через 30 мин после применения препарата амплитуда возрастает на 70,2%, а частота на 66,1% по сравнению с исходным уровнем. Через 60 мин активность снижается и достигает исходных величин через 90 мин.

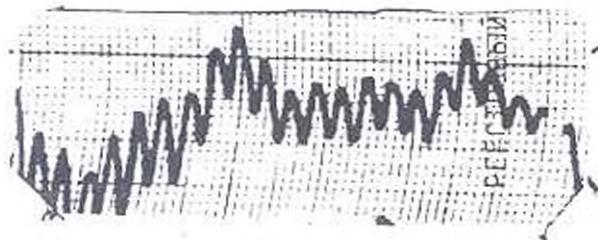
Введение окситоцина на пике активности сайтотека усиливает биоэлектрическую активность миометрия, которая на 60-й мин снижается, достигая исходных величин (амплитуды и частоты) на 90-й мин.

В опытах с введением только окситоцина (контроль) констатировали его утеротоническую активность.

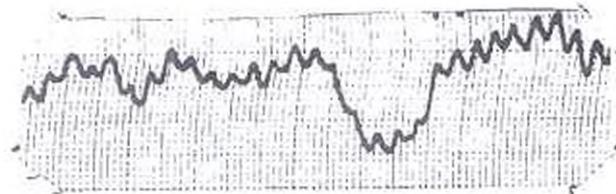
Введение антиоксидантов в сочетании с ангиогипоксантами - унитюла с милдронатом несколько увеличивает биоэлектрическую активность (амплитуда возрастает на 29,1%, частота на 31,8%) миометрия через 20 мин после применения препаратов. Последующее



1. Исходный уровень биоэлектрической активности



2. Введение сайтотека (100мкг/кг) и затем (через 20 мин) окситоцина (0,5МЕ).



3. Введение унитюла (250мкг/кг) милдроната и через 20 мин сайтотека (100мкг/кг)

Рис. 1. Влияние испытуемых препаратов на биоэлектрическую активность миометрия беременных крыс.

Таблица 1. Влияние испытуемых препаратов на сократительную активность беременных крыс (перед ролами)

	Препарат, доза, способ введения	Биопотенциалы матки	Исходный уровень	Через, мин				
				10	20	30	60	90
1	Контроль (физиол. раствор)	I	100	98,9±2,2	101,2±2,1	98,3±4,2	101,2±4,3	100,6±3,9
		II	100	100,0±3,5	100,1±3,4	101,2±3,5	103,6±3,7	102,1 ± 4,6
2	Сайтотек, мкг/кг, в/б 25	I	100	108,2±7,5	132,4±7,9 P<0,001	136,4±5,2 P<0,001	109,2±3,5	106,2±4,2
		II	100	106,1±5,6	144,2±10,8 P<0,01	155,0±12,0 P<0,001	112,1±7,2	109,1±9,7
3	50	I	100	102,0±7,4	136,6±7,6 P<0,001	152,4±16,1 P<0,001	108,1±3,6	100,2±7,6
		II	100	101,0±8,9	161,5±9,7 P<0,01	17,6±14,4 P<0,001	111,1±7,4	105,6±8,1
4	100	I	100	100,0±7,1	132,6±6,4 P<0,001	170,2±14,1 P<0,001	116,4±3,1	100,0±11,2
		II	100	101,2±6,8	151,1±13,1 P<0,001	166,1±9,6 P<0,001	110,2±4,9	108,1±3,7
5	Окситоцин, 0,5 МЕ/жив, в/б	I	100	118,4±4,5 P<0,01	164,2±10,4 P<0,001	166,9±7,8 P<0,001	110,3±3,6 P<0,01	100,2±7,8
		II	100	121,6±8,2 P<0,01	120,6±8,9 P<0,01	129,1±8,1 P<0,01	118,8±3,7 P<0,01	100,0±8,2
6	Сайтотек, 100 мкг/кг, в/б, через 20 мин окситоцин, 0,5 МЕ/жив	I	100	106,0±5,9	131,2±6,3 P<0,01	188,4±12,6 P<0,001	120,6±6,0 P<0,01	105,1±7,8
		II	100	101,2±4,4	156,2±11,2 P<0,001	170,4±11,8 P<0,001	119,2±7,1 P<0,01	100,2±5,6
7	Упитиол 250 мкг/кг, в/б, через 20 мин сайтотек, 100 мкг/кг, в/б	I	100	110,2±4,1	129,1±7,1 P<0,01	168,8±12,5 P<0,001	119,8±7,0 P<0,01	100,4±10,7
		II	100	100,6±5,7	131,8±10,7 P<0,01	111,1±9,6 P<0,001	120,1±4,6 P<0,001	101,4±7,1

Примечание: I - амплитуда (%), II - частота (%) биопотенциалов миоэлектрики. * - введение окситоцина, ** - введение сайтотека, P - статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем (100%).

введение сайтотека (100 мкг/кг) на фоне унитиола и милдроната приводит к усилению (на 30-й мин) биоэлектрической активности миоэлектрия - амплитуды на 68,8%, частоты - на 71,1% по сравнению с исходным уровнем.

Следовательно, предварительное комбинированное введение унитиола и милдроната, обладающей умеренной утеротонической активностью, способствует стимулирующему влиянию сайтотека в примененной дозе на контрактильную активность миоэлектрия беременных крыс.

Таким образом: сайтотек в дозах 25, 50, 100 мкг/кг при внутрибрюшинном введении беременным крысам вызывает дозозависимое увеличение биоэлектрической активности (амплитуды и частоты) миоэлектрия. Наибольшей активностью сайтотек обладает в дозе 100 мкг/кг. Через 60 мин после введения его активность снижается до исходных величин.

Введение окситоцина (0,5 МЕ/на животное) на фоне сайтотека несколько усиливает утеротонический эффект у беременных крыс. Через 90 мин уровни амплитуды и частоты биопотенциалов миоэлектрия возвращаются к норме.

Предварительное применение унитиола и милдроната у беременных крыс с последующим введением сайтотека приводит к выраженному утеротоническому эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В.* Современные методы подготовки беременных к родам. Изд-во "Санкт-Петербург", 255с., 1991.
2. *Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Дж., Краутер К. и др.* Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка. Пер. с англ. под ред. А.В.Михайлова, Санкт-Петербург, Издательство "Петрополис", 480с., 2003.
3. *Ramsey P.S., Ogburn P.L., Harris D.I. et al.* Am. J. Obstet. Gynecol, 82/6, 1616-1619, 2000.

Поступила 02.11.2006