

М. А. ХАЧИКЯН

ПРОСТАГЛАНДИНЫ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

Рассмотрена роль простагландинов в регуляции репродуктивной функции. Приведены некоторые данные о применении простагландинов в акушерстве и гинекологии.

Со времени открытия простагландинов (ПГ) [17, 18], установления их химической структуры [9] и разрешения сложных проблем, связанных с изысканием наиболее оптимальных способов их химического синтеза [13, 20], накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о значительной роли эндогенных ПГ в регуляции репродуктивной функции у человека и животных. Результаты фундаментальных исследований позволили не только раскрыть многие механизмы биологического действия ПГ, но и обосновать возможность их клинического применения, в том числе в качестве лекарственных средств, предназначенных для прерывания беременности и стимуляции родов.

В этой связи особого внимания заслуживают данные, касающиеся влияния ПГ на репродуктивную функцию. На особое значение этих веществ в репродуктивной функции указывает прежде всего тот факт, что почти все естественные ПГ обнаруживаются в семенной жидкости человека в количествах, далеко превышающих их содержание во всех других органах и тканях.

Работами многочисленных исследователей [4, 6, 26] доказано участие ПГ в процессе овуляции. Установлено, что овуляция может быть блокирована ингибиторами биосинтеза ПГ [6]. Отдельные факты наводят на мысль, что эта блокада имеет гипоталамо-гипофизарную основу и что ПГ выполняют функцию регулирования высвобождения лютеинизирующего гормона (ЛГ), необходимого для овуляции. Концентрация ЛГ уменьшается под влиянием индометацина, а блокаду овуляции аспирином можно устранить назначением ЛГ [8]. В то же время при угнетении индометацином овуляции у кролика в неопивших фолликулах выявляются признаки лютеинизации с нормальной концентрацией прогестерона, что свидетельствует о влиянии ингибитора только на физическую сторону процесса овуляции и о том, что эта блокада осуществляется на уровне яичника [19].

Значительный интерес представляют результаты изучения влияния ПГ на функцию желтого тела. В опытах *in vitro* ПГ стимулируют синтез прогестерона [7, 17, 28], а в опытах *in vivo*, наоборот, ингибируют стероидогенез в яичнике, уменьшая содержание прогестерона. Механизм лютеолитического действия ПГФ_{2α} мало изучен, однако не исключено, что в осуществлении этого эффекта существенная роль принадлежит вазоконстрикции маточно-яичниковой вены и артерий яичника [29]. Важным также является непосредственное действие ПГФ_{2α} на желтое тело [26]. В то же время рядом авторов [11, 36] не выявлено наличия у ПГФ_{2α} способности оказывать лютеолитическое действие у небеременных и беременных женщин. Данные о лютеолитическом действии ПГ у приматов и человека весьма противоречивы.

В эффектах ПГ значительная роль принадлежит их способности оказывать влияние на функциональное состояние матки. Согласно исследованиям Bygdeman, Sandberg и др. [10, 34], ПГ типа Ф стимулируют, а ПГ типа Е угнетают сокращения миометрия. Однако исследованиями Karim et Roth-Brandel [25, 32] и других установлено, что и ПГЕ стимулируют сокращения как беременной, так и небеременной матки. Уже доказана несомненная роль ПГ в регуляции родов, в возникновении спонтанных абортов и преждевременных родов [21, 24]. ПГ играют роль и в поддержании проходимости артериального протока плода в период беременности [12, 34].

ПГ принадлежит немаловажная роль в регуляции сократительной активности фаллопиевых труб. Установлено, что ПГЕ стимулируют сокращения проксимальных отделов труб, но расслабляют их дистальные отделы, тогда как ПГФ_{1α} и ПГФ_{2α} усиливают сокращения всех отделов фаллопиевых труб [35]. Это своеобразное действие ПГ имеет существенное значение для транспорта и имплантации яйцеклетки. Заслуживают внимание факты, свидетельствующие о наличии биосинтеза ПГ в слизистой оболочке фаллопиевых труб. В истмусе фаллопиевых труб выявляется ПГЕ, а в ампулярном отделе—ПГФ_{2α} [39]. Реакция труб на ПГ зависит от фазы менструального цикла и от уровня и характера продуцируемых в яичнике стероидов. Прогестерон повышает чувствительность фаллопиевой трубы к ПГЕ и понижает ее к ПГФ_{2α} [28]. Изменение чувствительности труб к ПГ после овуляции является необходимым условием для успешного транспорта яйцеклетки.

Интересно влияние ПГ на продвижение сперматозоидов через цервикальный барьер. Продвижение сперматозоидов в цервикальной слизи женщины возрастает при добавлении ПГФ_{2α} благодаря увеличению подвижности сперматозоидов и возрастанию проницаемости слизи [16]. ПГЕ, присутствующий в сперме, обладает расслабляющим действием на мышцы шейки матки и маточных труб, что в сочетании со способностью ПГ стимулировать сокращения мускулатуры матки облегчает поступление сперматозоидов в полость матки и их встречу с яйцеклеткой [14].

ПГ принадлежит немаловажная роль в регуляции менструации. Не исключается, что менструация является результатом сокращений миометрия, вызванных высвобожденными эндометрием ПГ [31]. ПГ могут играть этиологическую роль в возникновении первичной алгодисменорреи и предменструального синдрома, которые часто сопровождаются бесплодием [5]. Бесплодие при этих состояниях может быть следствием нарушения процессов имплантации и последующего развития оплодотворенной яйцеклетки. Для нормальной имплантации плодного яйца и его последующего развития необходим адекватный кровоток в матке, в регуляции которого принимают участие и эндогенные ПГ.

Для подтверждения этой концепции нами было проведено лечение бесплодия при алгодисменоррее и предменструальном синдроме при помощи индометацина—ингибитора синтеза ПГ. Индометацин применялся за 4—5 дней до ожидаемой менструации по 25 мг 3 раза в день. Лечение оказалось эффективным. Почти во всех случаях исчезли патологические проявления алгодисменорреи и предменструального синдрома, а в 34% наступила беременность.

В настоящее время ПГ нашли уже широкое применение в акушерстве. Впервые ПГ были применены для родовозбуждения и аборта в 1968—1970 гг. [22, 23]. В последующем появилось большое количество сообщений о прерывании беременности различных сроков простагландинами и их аналогами [15, 32, 33, 34, 38].

Обобщая данные многочисленных исследований, можно сделать следующие выводы. В I триместре беременности методом выбора является вакуум-аспирация, что обусловлено большим числом неполных абортс и выраженностью побочных действий в виде тошноты, рвоты, диареи при применении ПГ. Однако представляется перспективным применение ПГ при очень малых сроках беременности (задержки менструации до 2 недель), что некоторые авторы называют «посткоитальной терапией». Признается также использование ПГ для предоперационной дилатации шейки при сроках беременности 10—12 недель, особенно у первородящих.

Во II триместре прерывание беременности с помощью ПГФ₂ и 15 метил ПГФ_{2α} оказалось эффективным. При сроках от 13 до 15 недель методом выбора является однократное экстраамниальное введение 15 метил ПГФ_{2α} в дозе 750—920 мкг. После 15 недель целесообразней использовать однократное интраамниальное введение 15 метил ПГФ_{2α} в дозе 2,5 мг или ПГФ_{2α} в дозе 50 мг. Длительность аборта в среднем 16 часов, кровопотеря 100—120 мл.

Весьма эффективными оказались родовозбуждение и родостимуляция простагландинами. Выяснилось, что ПГ в отличие от окситоцина оказывают эффект независимо от степени раскрытия шейки матки и могут применяться при незрелой шейке матки. Преимуществом ПГФ_{2α} перед окситоцином оказалось также отсутствие изменений со стороны сердечной деятельности плода, в то время как при введении окситоцина

нередко наблюдаются тахикардия и брадикардия у плода. Применение ПГ оказалось весьма эффективным и патогенетически обоснованным при поздних токсикозах, гипертонической болезни, наличии синдрома гипертензии и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Введение ПГФ₂ многие авторы начинают со скоростью 2,5—5 мкг/мин, которую постепенно увеличивают каждые 15—30 мин. до развития регулярной родовой деятельности. Средняя скорость введения ПГФ_{2α}, необходимая для родовозбуждения, находится в пределах 13—20 мкг/мин, а 15 метил ПГФ_{2α}—до 2 мкг/мин. Кроме в/в пути введения эффективно и пероральное введение ПГЕ. Введение ПГ надо продолжать и после установления регулярной родовой деятельности, т. к. прекращение его может привести к ослаблению родовой деятельности, к нарушениям процессов свертывания крови и кровотечениям.

Применение ПГ для контроля рождаемости с контрацептивной целью является очень перспективным и заманчивым и привлекает внимание многочисленных исследователей. Однако до сих пор еще не удалось создать антифертильный препарат на основе ПГ, который был бы удобен для массового применения и не требовал бы врачебного контроля при его использовании.

Следует отметить, что несмотря на то, что установлена существенная роль ПГ в регуляции функций репродуктивной системы, возможность клинического применения ПГ ограничивается быстрым их распадом и отсутствием достаточной избирательности в их действии.

Задачей первостепенной важности является создание модифицированных ПГ с пролонгированным и целенаправленным действием, а также создание селективно действующих антагонистов и стимуляторов биосинтеза ПГ, способных изменять его в нужном направлении.

Институт акушерства и
гинекологии МЗ Арм. ССР

Поступила 22/IV.1980 г.

Մ. Ա. ԽԱՉԻԿՅԱՆ

ՊՐՈՍՏԱԳԼԱՆԴԻՆՆԵՐԸ ԵՎ ՌԵՊՐՈՂԻՏԻՎՈՒԿՅՈՒԹՅՈՒՆԿՑԻԱՆ

Վերլուծված է պրոստագլանդինների դերը ռեպրոդուկտիվ ֆունկցիայում: Ներկայացված են որոշ տվյալներ պրոստագլանդինների օգտագործման մասին մանկաբարձությունում և դինեկոլոգիայում:

M. A. KHACHIKIAN

PROSTAGLANDINS AND REPRODUCTIVE FUNCTION

The role of prostaglandins in the reproductive function of regulation is shown in the paper.

1. Персианинов Л. С., Мануилова И. А., Чернуха Е. А. Акуш. и гинекол., 1972, 7, стр. 3.
2. Персианинов Л. С., Чернуха Е. А. Акуш. и гинекол., 1973, 110, стр. 37.
3. Чернуха Е. А., Гурьев Т. Д. Сов. мед., 1975, 6, стр. 21.
4. Ainsworth L., Baker R. D., Armstrong D. T. Prostaglandins, 1975, 9, 915.
5. Anderson A. B. M., Haynes P. J., Guilleband I., Turnbull A. C. Lancet, 1976, 7963, 774.
6. Armstrong D. A., Grinwich D. L. Prostaglandins, 1972, 1, 21.
7. Bedwani J. R., Horton E. W. Life Sci., 1968, 7, part. 1, 389.
8. Behrman H. R., Orczyk F. P., Greep R. O. Prostaglandins, 1972, 1, 245.
9. Bergstrom S., Dressler F., Krabisch L. Arkiv. Kemi, 1962, 20, 63.
10. Bygdeman M., Ellasson R. Acta Physiol. Scand., 1963, 59, 43.
11. Bygdeman M., Martin I. N., Wigtvist N., Green H., Bergstrom S. Prostaglandins, 1974, 8, 157.
12. Cocceani F., Olley P. M. Can. J. Physiol. Pharmac., 1973, 51, 220.
13. Corey E. I., Anderson N. H., Carlson R. M. et al. J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 3245.
14. Continho E. M., Darze E. Amer. J. Obstet. Gynec., 1976, 126, 224.
15. Embrey M. P. Brit. Mem. J. 1970, 2, 258.
16. Eskin B. A., Azarbal S., Septic R., State W. G. Obstet. Gynec., 1973, 41, 436.
17. Entler von U. S. J. Physiol., (London), 1936, 88, 213.
18. Goldblatt M. W. J. Physiol. 1935, 84, 208.
19. O'Grady J. P., Caldwell B. V., Anletta F. J., Sperroff L. Prostaglandins, 1972, 1, 97.
20. Just G., Simonovitch C. Tetrahedron Lett, 1967, 22, 2093.
21. Karim S. M. M., Devlin J. J. Obstet. Gynec. British. Cwelfth., 1967, 74, 230.
22. Karim S. M. M., Trussel R. R., Patel R. C., Hillier K. Brit. Med. J., 1968, 4, 62.
23. Karim S. M. M., Filshie G. M. Lancet, 1970a, 1, 157.
24. Karim S. M. M., Hillier K. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwelfth., 1970, 837.
25. Karim S. M. M., Hillier K., Somers R., Trussel R. R. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwelfth., 1771, 172.
26. Karim S. M. M., Rao B. In: Proc.; st. Intern. Cong. Obstet. Gynec. Uses of Prostaglandins. Singapore, 1976, 1, 2—21.
27. Le Maire W. J., Yang N. S. T., Behrman H. H., Marsh I. M. Prostaglandins, 1973, 3, 367.
28. Panerstein C. J. Gynec. Invest., 1975, 6, 3—4.
29. Pharris B. B., Wyngarden L. I., Gutnecht G. D. In: Gonadotropins, 1968, p. 121—129. Edited by E. Rosemberg, Geron-X Los Altos.
30. Pharris B. B., Wyngarden L. J. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1969, 130, 92.
31. Pickles V. R., Hall W. J., Best F. A., Smith G. N. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwelfth., 1965, 72, 185.
32. Roth-Brandel U., Bygdeman M., Wigtvist N. Acta Obstet. Gynec., 1970, 49, (Suppl.) 5, 19.
33. Ryden G. Acta Obstet. Gynec. Scand., 1964, 43, 95.
34. Sandberg F., Ingelman-Sandberg A., Ryden G. Acta Obstet. Gynec. Scand., 1964, 43, 95.
35. Sandberg F., Ingelman-Sandberg A., Ryden G. Acta Obstet. Gynec. Scand., 1965, 44, 585.
36. Sharpe G. L. In: Advances in Prostaglandin and Thrombotance Research. Eds B. Samuelson, R. Paoletti, 1976, N-Y, Raven, Press, 2, 935.
37. Wigtvist N., Bygdeman M., Kirton K. T. Trans. ob. XV Nobel Symposium, 1970, p. 137.
38. Wigtvist N., Bygdeman M. Lancet, 1970a, 1, 889.
39. Zetler G., Wiechell H. Arch. Pharmak., 1969, 25, 265, 191.