

Экспериментальное исследование влияния простагландина E₁ сайтотека в различных дозах на сократительную активность матки беременных крыс

Л.Р. Абрамян

ГУ Институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург
Институт перинатологии, акушерства и гинекологии РА

375096, Ереван, ул. Маркарян, 6/2

Ключевые слова: простагландин, E₁ сайтотек (мизопропрост), родовозбуждение, ингибиторы синтеза простагландинов, сократительная активность матки, применение в эксперименте и клинике

Улучшение созревания шейки матки и родовозбуждение с использованием простагландина является дорогой методикой, для хранения препарата требуется холодильник. Мизопропрост (сайтотек), представляющий собой метилэстер простагландина E₁, был разработан для предупреждения и лечения септической язвы желудка, вызванной ингибиторами синтеза простагландинов. Это недорогой препарат, может храниться при комнатной температуре, обладает мало выраженными побочными эффектами, при пероральном или интравагинальном применении происходит его быстрое всасывание.

Мизопропрост широко используется в акушерской практике, несмотря на то, что не был зарегистрирован для этих целей. Именно поэтому не проводилось исследований для определения оптимальных дозировок и безопасности применения данного препарата. Тем не менее имеются опубликованные данные об эффективности перорального, вагинального и ректального введения мизопростола в целях созревания шейки матки при доношенном сроке беременности и родовозбуждения.

Результаты нескольких клинических исследований свидетельствуют, что вагинальное введение мизопростола (в дозе 25 мкг каждые 2-3 часа, 50 мкг - 4 часа или 100 мкг каждые 6-12 часов) является более эффективным методом 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 ЧСС плода. Следует принимать во внимание возможность искажения данных в связи с методологическими погрешностями в исследованиях (не использовался слепой метод), и данные исследования имели слишком малую выборку.

В то же время применение мизопростола в низких дозировках (25 мкг каждые 6 часов) является менее эффективным по сравнению с более высокими дозами (25 мкг каждые 3 часа), но уровень гиперстимуляции матки при использовании первой схемы ниже [1].

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

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

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

Материал и методы

Опыты проведены на половозрелых беременных (20-й и 21-й день) крысах линии Вистар массой 180-200г. Все животные получены из питомника «Рапполово» 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.

Для проведения исследования использовано 70

животных. Из крыс-самок, прошедших 10–14-дневный карантин, сформированы 7 рандомизированных групп:

1. Контрольная группа, получавшая физиологический раствор, 0,2 мл/животное.
2. Сайтотек, 25 мг/кг внутривбрюшинно (в/б).
3. Сайтотек, 50 мг/кг в/б.
4. Сайтотек, 100 мг/кг в/б.
5. Окситоцин, 0,5 МЕ/животное в/б.
6. Сайтотек, 100 мг/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 мг/кг в/б.

Каждая группа состояла из 9–10 крыс.

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

На 21-й день после покрытия животным подопытных групп вводили внутривбрюшинно используемые 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, 100 мг/кг; окситоцин – 0,5 МЕ/животное, унитиол – 250 мг/кг, милдронат в дозе 250 мг/кг.

О сократительной активности матки судили на основании регистрации биопотенциалов миометрии.

Регистрацию амплитуды и частоты биопотенциалов матки осуществляли с помощью 8-канального электроэнцефалографа фирмы «Galileo» в острых условиях опыта *in vivo* по методике, разработанной проф. В.В. Корховым (1987).

Результаты и обсуждение

Результаты влияния испытуемых препаратов на биопотенциалы миометрии беременных крыс (перед родами) представлены в таблице.

Таблица

Влияние испытуемых препаратов на сократительную активность матки беременных крыс перед родами

№ гр.	Препарат, доза, способ введения	Биопотенц. матки	Исходный уровень, %	Через 10 мин	Через 20 мин	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 90 мин
1	Контроль (физиологический раствор)	I	100	98,9±2,2	101,2±2,1	98,3±4,2	101,2±4,3	100,6±3,9
		II		100,0±3,5	100,1±3,4	101,2±3,5	103,6±3,7	102,1±4,6
2	Сайтотек, 25 мг/кг, в/б	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		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	Сайтотек, 50 мг/кг, в/б	I	100	102,0±7,4	136,6±7,6 p<0,001	152,4±1,8 p<0,001	108,1±3,6	100,2±7,6
		II		101,0±8,9	161,5±9,7 p<0,001	170,6±14,4 p<0,001	111,1±7,4	105,6±8,1
4	Сайтотек, 100 мг/кг, в/б	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		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/животное, 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	119,3±3,6 p<0,01	100,2±7,8
		II		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 мг/кг, в/б, через 20 мин окситоцин, 0,5 МЕ/животное, в/б	I	100	106±3,2 p<0,05	131,2±6,3 p<0,01	188,4±12,6 p<0,001	120,6±6,1 p<0,01	105,1±7,8
		II		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	Унитиол, 250 мг/кг, в/б + милдронат, 250 мг/кг, в/б, через 20 мин сайтотек, 100 мг/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		100,6±5,7	131,8±10,7 p<0,01**	171,1±9,6 p<0,001	120,1±4,6 p<0,001	101,4±7,1

Примечание. I – амплитуда биопотенциалов миометрии (%), II – частота биопотенциалов миометрии (%)

* введение окситоцина, ** введение сайтотека, p – статистически значимое различие по сравнению с исходным уровнем

Установлено, что сайтотек (мизопростол) в дозах 25, 50, 100 мкг/кг при внутрибрюшинном введении усиливает биоэлектрическую активность (как амплитуду, так и частоту) миометрии. Наиболее выраженный эффект наступает при введении сайтотека беременным крысам в дозе 100 мкг/кг. Так, через 30 мин после применения препарата величина амплитуды увеличивается на 70,2%, а частоты – 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 миометрии, которая на 60-й мин снижается, достигая исходных величин (амплитуды и частоты) на 90-й мин. В опытах с отдельным введением окситоцина констатировали его утеротоническую активность.

Введение антиоксидантов в сочетании с антигипоксантами – унитиола с милдронатом несколько увеличивает биоэлектрическую активность (амплитуда возрастает на 29,1%, частота – на 31,8%) миометрии через 20 мин после применения препаратов. Последующее введение сайтотека (100 мкг/кг) на фоне унитиола и милдроната приводит к усилению (на 30-й мин) биоэлектрической активности миометрии: амплитуды – на 68,8%, частоты – на 71,1% по сравнению с исходным уровнем.

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

Таким образом, мы можем сделать следующие выводы:

- Сайтотек в дозах 25, 50, 100 мкг/кг при внутрибрюшинном введении беременным крысам вызывает дозозависимое увеличение биоэлектрической активности (амплитуды и частоты) миометрии. 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/животное) на фоне сайтотека несколько усиливает утеротонический эффект у беременных крыс. Через 90 мин уровни амплитуды и частоты биопотенциалов миометрии возвращаются к норме.
- Предварительное применение унитиола и милдроната у беременных крыс с последующим введением сайтотека приводит к выраженному утеротоническому эффекту.

Поступила 13.02.06

Սայտոտեկ E₁ պրոստագլանդինի փարբեր դեղաչափերի ազդեցության փորձարարական ուսումնասիրությունը հղի առնետների արգանդի կծկողական ակտիվության վրա

Լ.Ռ. Աբրահամյան

Սայտոտեկ E₁-ի ներքոբվայնային ներարկումը 25, 50 և 100մկգ/կգ քաշի հաշվարկով հղի առնետների մոտ առաջացնում է միոմետրիումի բիոէլեկտրական ակտիվության (ամպլիտուդ և հաճախականություն) դեղաչափից կախվածության աճ: Ամենամեծ ակտիվությունը նկատվում է սայտոտեկի 100 մկգ/կգ դեղաչափի դեպքում: Ներմուծումից 60 րոպե անց վերջինիս ակտիվությունը նվազում է, հասնելով սկզբնականին:

Օքսիտոցինի ներմուծումը (0.5 մլ / կենդանուն) սայ-

տոտեկի ֆոնի վրա փոքր ինչ մեծացնում է ուտերոտոնիկ արդյունքը հղի առնետների մոտ: 90 րոպե անց միոմետրիումի բիոպոտենցիալների ամպլիտուդը և հաճախականությունը վերականգնվում են:

Ունիտիոլի և միլդրոնատի կիրառումը հղի առնետներին սայտոտեկի հետագա ներմուծման դեպքում առաջացնում է արտահայտված ուտերոտոնիկ արդյունք:

Experimental investigation of the influence of prostaglandin E₁ saiotec in various doses on the contractile activity of the uterus in pregnant rats

L.R.Abrahamyan

Intraperitoneal injections of saiotec E₁ by 25, 50 and 100mg/kg body weight in pregnant rats brings to dose-depending increase of bioelectrical activity of myometrium (amplitude and frequency). The highest activity

is observed in case of 100 mg/kg injection of saiotec. In 60 minutes its activity decreases reaching the starting point. The introduction of oxytocin (0.5ml/animal) at the background of saiotec slightly increases the uterotonic

effect in pregnant rats. In 90 minutes the amplitude and frequency of miometrium biopotentials recover within the limits of the norm.

Литература

1. Мэррей Энкин, Марк Кейрс, Джеймс Нейлсон, Кэролайн Краутер и др. Руководство по эффектив-

In introduction of unitiol and mildronat to pregnant rats with further introduction of saiototec, an expressed uterotonc result is observed.

ной помощи при беременности и рождении ребенка (пер. с англ.) /Под ред. А.В. Михайлова, СПб, 2003.