

cells for therapeutic neovascularization // Proc Natl Acad Sci USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 3422–3427.

13. Rafii S., Shapiro F., Rimarachin J. et al. Isolation and characterization of human bone marrow microvascular endothelial cells: hematopoietic progenitor cell adhesion // Blood. — 1994. — Vol. 84. — P. 10–19.

14. Shi Q., Rafii S., Wu MH-D. et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells // Blood. — 1998. — Vol. 92. — P. 362–367.

15. Lin Y., Weisdorf D.J., Solovey A., Hebbel R.P. Origins of circulating endothelial cells and endothelial

outgrowth from blood // J Clin Invest. — 2000. — Vol. 105. — P. 71–77.

16. Kocher A.A., Schuster M.D., Szabolcs M.J. et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function // Nat Med. — 2001. — № 7. — P. 430–436.

17. Asahara T., Takahashi T., Masuda H. et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells // EMBO J. — 1999. — № 18. — P. 3964–3972.

Поступила 05.12.2005

УДК 618.4: 616.43

## ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Е.Л. Лашкевич

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен обзор современных представлений об эндокринных изменениях, происходящих в организме женщины при преждевременных родах. Показана роль кортизола, половых гормонов, окситоцина, простагландинов, а также различных маточных рецепторов в развитии родовой деятельности.

Ключевые слова: преждевременные роды, эндокринная система, кортизол, эстрогены, прогестерон, окситоцин, простагландины.

## ENDOCRINE REGULATION OF BIRTH ACTIVITY

E.L. Lashkevich

Gomel State Medical University

The article reviews the recent concepts about endocrine changes occurring in the women's body during the premature birth. There are illustrated the role of cortifan, reproductive hormones, oxytocine, prostaglandines and different uterus' receptions in defelopement of birth activity.

Key words: premature birth, endocrine system, cortifan, oestrogens, progesterone, oxytocine, prostaglandines.

В последние годы широко изучается влияние эндокринной системы на развитие родовой деятельности. Во время беременности преобладает тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, что блокирует сократительную деятельность матки даже при воздействии утеротонических средств (ацетилхолина, окситоцина, простагландинов). В процессе возникновения и развития родовой деятельности наблюдаются резкие колебания функциональной активности отделов вегетативной нервной системы, однако преобладает тонус парасим-

патической нервной системы с выделением в гуморальную среду ацетилхолина. Местное действие ацетилхолина обусловлено деполяризацией и повышением возбудимости клеточной мембраны, усилением трансмембранного перехода ионов натрия, калия и кальция, освобождением кальция из клеточного депо, т.е. электро- и фармакомеханическими влияниями. В опытах было определено, что ацетилхолин достоверно активизирует сократительную активность матки [9].

На моторную функцию матки также оказывают значительное влияние медиа-

торные рецепторы ( $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, серотонино-, м-холино-, гистамино-, окситоцино-, простагландино- и кининорецепторы) и рецепторы к гормонам (эстрогено-, прогестероно- и кортикостероидорецепторы). Через них осуществляется гуморальная и нервная регуляция сократительной деятельности матки, и они, при определенных условиях, обеспечивают к концу беременности повышение возбудимости мышцы матки, вызывают и поддерживают ее моторную функцию [5]. К этим условиям относятся: высокий энергетический баланс гладкой мускулатуры матки, достаточный уровень утеротонических средств (ацетилхолин, катехоламины, окситоцин, простагландины, серотонин, гистамин, кинины и др.), наличие в организме ферментов, обеспечивающих синтез и разрушение медиаторов, степень чувствительности рецепторов и соответствующий гормональный фон.

В состоянии возбуждения только  $\beta$ -адренорецепторы способствуют прекращению сократительной деятельности матки, остальные медиаторные рецепторы стимулируют ее моторную функцию [23]. Снижение  $\beta$ -адренореактивности является одним из необходимых условий для развития родовой деятельности. В крови и околоплодных водах был обнаружен эндогенный сенсибилизатор  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР), в присутствии которого  $\beta$ -адренореактивность миометрия возрастает в 10–1000 раз, а после его удаления быстро возвращается к исходному уровню [25]. Подобным эффектом обладают 3 аминокислоты — гистидин, триптофан и тирозин [20]. В то же время обнаружено, что околоплодные воды могут повышать  $\beta$ -адренореактивность миометрия не только за счет наличия в них ЭСБАР, но и за счет адреномодулятора косвенного действия, эффект которого проявляется в результате длительного (не менее 80–90 минут) контакта околоплодных вод с миометрием и сохраняется значительно дольше, чем при действии адреномодуляторов прямого действия. Предполагается, что механизм действия этого фактора связан с активацией синтеза  $\beta$ -адренорецепторов [25]. Глюкокортикоиды, трийодтиронин ( $T_3$ ) и тироксин ( $T_4$ ) способны повышать (за счет экспрессии соответствующих генов) синтез  $\beta$ -адренорецепторов в ткани легкого и нейронах головного мозга крыс.

В исследованиях Сазанова А.В. и соавт. (2001) было обнаружено, что  $T_4$  способен участвовать и в регуляции  $\beta$ -адренореактивности миометрия крыс, что позволяет предположить о возможности  $T_4$  активировать синтез  $\beta$ -адренорецепторов миоцитов матки женщин.

В последние годы много внимания уделяется плацентарному кортикотропин-релизинг-гормону (CRH). CRH в плазме связан с CRH-связывающим протеином, уровень которого остается постоянным до последних недель беременности, затем его количество резко снижается, и в связи с этим значительно увеличивается уровень CRH. У плода CRH стимулирует уровень АКТГ и через него вносит свой вклад в стероидогенез. Считается, что CRH способствует возникновению родовой деятельности. Рецепторы к CRH присутствуют в миометрии, но по механизму действия CRH должен вызывать не сокращения, а релаксацию миометрия, так как CRH увеличивает цАМФ. Полагают, что в миометрии изменяется изоформа рецепторов CRH или фенотип связывающего протеина, а это через стимуляцию фосфолипазы может увеличивать уровень внутриклеточного кальция и провоцировать сократительную деятельность миометрия [21].

По мере прогрессирования беременности происходит постепенное увеличение концентрации кортизола в крови [4, 18]. С наступлением родовой деятельности имеет место активация коры надпочечников матери. По данным Дуды Вит. И., наблюдается повышение содержания кортизола от  $953,3 \pm 188,83$  нмоль/л за 7 суток до родов до  $2942,1 \pm 205,17$  нмоль/л в первом периоде родов [8]. Кортизол является одним из ключевых гормонов, участвующих в адаптационных процессах, и очень близок по химическому строению к половым гормонам. При увеличении его концентрации по механизму конкурентного связывания со специфическими рецепторами замедляется синтез тестостерона и прогестерона, которые во многом определяют сохранение беременности [15]. Поступающий в кровообращение кортизол связывается  $\alpha_2$ -глобулином (кортикостероидсвязывающий глобулин или транскортин). Более 95% кортизола крови связано с транскортином. В период беременности количество транскортина увеличивается и, естественно, возрастает количество

кортизола, связанного с белками, в связи с чем скорость его разрушения уменьшается [2].

Кортизол активирует фермент фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазу (ФНМТ), за счет чего увеличивается доля адреналина, высвобождающегося плодом [17]. Адреналин осуществляет подготовку легких к функции дыхания, стимулируя высвобождение накопленного в пневмоцитах типа II сурфактанта. Он угнетает секрецию жидкости легкими плода и ускоряет реабсорбцию жидкости из легких, тем самым увеличивая их эластичность, также способствует мобилизации глюкозы, предотвращая развитие неонатальной гипогликемии.

В передней доле гипофиза плода на поздних сроках беременности происходят процессы созревания АКТГ с переходом от секреции «фрагментов» АКТГ, сходных с  $\alpha$ -меланотропином ( $\alpha$ -МСГ) и кортикотропиноподобным пептидом средней доли гипофиза, к «настоящему» АКТГ. Существуют данные о том, что преждевременные роды связаны с преждевременным созреванием мозга плода и, следовательно, с возможным его ранним трофическим воздействием на надпочечники. Предполагается, что источником трофической стимуляции надпочечников плода может служить и пролактин; взаимодействуя с простагландином  $E_2$  ( $Pg E_2$ ), он играет определенную роль в механизме развития преждевременных родов [19].

О влиянии гормонов щитовидной железы на родовую деятельность существует несколько взглядов. Так, Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е. (1999) пишут, что во время родов содержание ТТГ в крови матери возрастает в 10 раз по сравнению с нормой, одновременно с возрастанием уровня этого гормона в крови плода. В тоже время Дуда Вит. И. и Титченко Л.И. с соавт. [7, 24] придерживаются мнения, что в динамике перед родами функциональная активность щитовидной железы не претерпевает каких-либо существенных изменений.

В общем, пусковые механизмы начала родов связаны с процессом созревания плода. При достижении достаточной степени зрелости плод во взаимодействии с матерью способствует началу процесса собственного рождения. Преждевременные роды, стимулирование родов до завершения полного созревания плода представ-

ляют собой отклонение от нормальных процессов, которые поддерживают состояние покоя матки в течение всего срока беременности. Хотя отдельные биохимические процессы, происходящие при преждевременных родах (например, повышение биосинтеза простагландинов, синхронизация и усиление сократимости миометрия), могут быть аналогичными тем, которые происходят во время нормальных родов, соответствующие им пусковые механизмы могут быть совершенно различными.

Виктор В.Х.Ю. и соавт. (1991) выделяют следующие предполагаемые пусковые механизмы, способствующие началу родов:

1) повышенная секреция дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) — субстрата для продуцирования плацентарного эстрогена, секретлируемого надпочечниками плода и матери;

2) смещение баланса между степенью эстрогенного и прогестагенного воздействия на матку в сторону усиления влияния эстрогенов;

3) увеличение высвобождения окситоцина (плодного и/или материнского);

4) увеличение числа рецепторов окситоцина в миометрии и отпадающей оболочке матки;

5) уменьшение продуцирования ингибиторов биосинтеза простагландинов;

6) повышение биосинтеза простагландинов в матке.

#### **Соотношение эстроген-прогестерон**

При беременности образуется большое количество эстрогенов, которые синтезируются гормональным комплексом «плацента-плод». Большая часть андрогенных предшественников, необходимых для синтеза эстрогенов, продуцируется в коре надпочечников плода из прегненолона. Последний превращается в дегидроэпиандростерон и частично поступает в плаценту, частично — в ткани плода, а оттуда в плаценту, где идут превращения, в основном, в эстриол. Поэтому в крови беременных 90% эстриола плодового происхождения и лишь 10% образуется из эстрона и эстрадиола, секретлируемых яичниками матери. Эстриол является основным эстрогеном при беременности. Он обладает низкой активностью, но в виду того, что выделяется в очень больших количествах, его действие значительнее других эстрогенов [21].

Уровень эстриола и эстрадиола во время беременности в сотни раз выше, чем вне беременности. При нормально протекающей беременности их продукция повышается в соответствии со сроком беременности и ростом плода. Увеличивающаяся концентрация эстрогенов обеспечивает рост и развитие матки, повышение энергетического обмена, регуляцию биохимических процессов в миометрии, накопление гликогена и АТФ, необходимых для развития плода [13]. К концу беременности, по данным Дуды Вит. И. (2002), отмечается тенденция к снижению уровней эстрогенных соединений в суммарном плане, причем уменьшение количества эстриола выражено в большей степени, чем эстрадиола, но в то же самое время содержание эстрадиола не увеличивается. Соотношение эстрадиол / эстриол также уменьшается [7].

Стимулирующее действие эстрогенов на биосинтез простагландинов осуществляется, по-видимому, несколькими путями. Во-первых, путем воздействия на рецепторы окситоцина, приводящего к увеличению чувствительности миометрия и отпадающей оболочки к существующему в циркулирующей крови содержанию окситоцина. Повышенная чувствительность матки к окситоцину стимулирует сокращение миометрия и биосинтез простагландинов отпадающей оболочкой и миометрием. Во-вторых, эстрогены стимулируют активность фосфолипаз, что ведет к высвобождению арахидоновой кислоты, являющейся обязательным предшественником простагландинов [16]. В-третьих, эстрогены активируют синтез белков, актомиозина, способствуют накоплению гликогена и фосфорных соединений, повышают АТФ-азную активность актомиозина и его чувствительность к ионам кальция, что является основой сократительной функции миометрия [5].

Прогестерон является промежуточным звеном в биосинтезе эстрогенов и андрогенов в яичниках, надпочечниках и плаценте [1]. Основное количество прогестерона образуется в плаценте из холестерина матери. Большая часть продуцируемого плацентой прогестерона поступает в материнский кровоток, к плоду попадает всего 1/4–1/5 его часть [13]. В сыворотке крови прогестерон связывается транскортином, который переносит глюкокортикоиды [2]. В от-

личие от эстрогенов, продукция прогестерона не зависит от предшественников, маточно-плацентарной перфузии, от состояния плода. Вклад плода в синтез прогестерона незначителен. В децидуальной и плодных оболочках также синтезируется и метаболизируется прогестерон. Предшественником прогестерона в этом синтезе является прегненолон-сульфат. Прогестерон является одним из основных гормонов, который ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода [21]. Прогестерон, воздействуя на децидуальную оболочку матки, гиперполяризуя эндометрий, тормозит сократительную активность матки, что обеспечивает пролонгирование беременности [3].

Уровень прогестерона в течение всей беременности возрастает во много раз и к концу беременности превышает исходный в 10–20 раз, но непосредственно перед родами несколько снижается [7]. Прогестерон оказывает угнетающее действие на биосинтез простагландинов в матке путем стимулирования продуцирования протеинов, ингибирующих фосфолипазу в клетках эндометрия. Также полагают, что прогестерон оказывает действие на гипоталамо-гипофизарную систему, подавляя секрецию окситоцина [11].

Большую роль в возникновении родовой деятельности играют соотношения между эстрогенами и прогестероном. Чем ниже прогестерон-эстрогеновый индекс, тем выше готовность организма к родам [26]. Изменение соотношения между эстрогенами и прогестероном должно быть опосредовано на клеточном или локальном уровнях. Локальное изъятие прогестерона можно представить себе в виде или снижения продуцирования прогестерона, повышенного метаболизма прогестерона, или же в виде ослабления действия прогестерона, опосредуемого или через уменьшение плотности рецепторов прогестерона, или через продуцирование прогестерон-связывающего протеина, инактивирующего стероиды.

При преждевременных родах определяются самые различные концентрации прогестерона и эстрогенов в плазме крови, от низкого уровня прогестерона в сочетании с нормальным уровнем эстрадиола или нормального уровня прогестерона при высоком содержании эстрадиола до низкого уровня как прогестерона, так и эстрадиола

[19]. Хотя Дуда Вит. И. (2001) считает, что в инициации родовой деятельности важное значение имеет снижение уровней эстриола, прогестерона и относительное повышение на этом фоне количества эстрадиола. Эти изменения, возможно, обусловлены инволютивными особенностями фетоплацентарной системы.

При поздних сроках беременности в плодных оболочках также обнаружено появление уникального прогестеронсвязывающего белка, так что незадолго до родов, возможно, происходит местное выведение прогестерона, не определяемого в плазме периферической крови [19].

### **Окситоцин**

Окситоцин секретируется нервными клетками супраоптического, паравентрикулярного и супрахиазматического ядер гипоталамуса. Синтезированный гормон транспортируется по аксонам нейрогипофизарного пучка в заднюю долю гипофиза, где он резервируется «про запас» [2].

Окситоцин, как материнского, так и плодного происхождения, способствует возникновению родовой деятельности. Концентрация материнского окситоцина постепенно повышается в течение беременности, однако не происходит ее заметного увеличения перед родами. Ряд авторов [17, 19] считают маловероятным, что окситоцин материнского происхождения может стимулировать начало родов. На протяжении двух первых триместров беременности матка остается относительно нечувствительной к окситоцину. И только в третьем триместре, когда плотность рецепторов окситоцина увеличивается в ответ на повышение концентрации эстрогенов в циркулирующей крови, вливание окситоцина усиливает сократимость миометрия и биосинтез простагландинов в матке. Окситоцин индуцирует родовую деятельность путём резкого усиления притока  $Ca^{2+}$  в цитозоль гладких мышечных клеток в результате активации  $Ca^{2+}$ -каналов [10]. Таким образом, биологическое действие циркулирующего в крови окситоцина резко возрастает по мере приближения срока родов. Так как матка становится чувствительной к действию окситоцина в поздние сроки беременности, то небольшое увеличение локальной концентрации окситоцина в плаценте может оказаться достаточным

для стимулирования целого каскада событий, которые приведут к началу родов.

Плод сам по себе может способствовать наступлению спонтанной родовой деятельности у матери, высвобождая окситоцин из своего нейрогипофиза. При изучении роли окситоцина плода необходимо учитывать следующие варианты функциональной активности фетального гипоталамуса:

*1. Состояние гипофункции или отсутствия секреции.*

Наблюдается при анэнцефалии. Известно, что роды при анэнцефалии редко наступают в срок. В исследованиях Кобозевой Н.В., Рассохина А.В. (1984) установлено, что большая часть женщин при анэнцефалии плода (41%) родоразрешилась преждевременно. Хотя Чернуха Е.А. (1991) указывает, что при данной патологии чаще наблюдается перенашивание беременности.

*2. Состояние нормальной функции.*

В течение беременности выработка окситоцина происходит волнообразно. Нейросекрет начинает вырабатываться в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах на 11–13 неделе беременности, поэтому до этого времени преждевременное ее прерывание не может быть связано с окситоцином плода. Периодами максимальной секреторной активности фетальной гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы (ГТНС) являются — 20–24, 32–34 и 37–40 недель беременности, причем наивысший пик секреции обнаруживается в 37–40 недель. Учитывая эти данные, сроки 20–24 и 32–34 недели следует считать критическими для преждевременного прерывания беременности [6].

*3. Состояние гиперфункции.*

Повышение функциональной активности ГТНС плода происходит при таких осложнениях беременности, как гестоз, многоплодие и т.д. Усиление секреции фетального окситоцина в данных случаях является следствием универсального характера ответа ГТНС плода на действие патологических факторов. Активизация функции нейрогипофиза выражается значительным уменьшением содержания нейросекрета во всех отделах железы [12].

Таким образом, роль окситоцина плода в наступлении родовой деятельности может быть как непосредственной — поступление гормона в кровотоки матери, что вы-

зывает сокращения матки, а также способствует увеличению биосинтеза простагландинов в ней, так и косвенной — усиленная выработка окситоцина вызывает задержку жидкости в организме, что приводит к снижению общего количества околоплодных вод в конце беременности, а это имеет определенное значение в инициации родов.

#### **Ингибиторы синтеза простагландинов**

Арахидоновая кислота (АК) — основной предшественник и источник синтеза в организме простагландинов (P<sub>g</sub>). Именно уровень свободной арахидоновой кислоты в тканях служит лимитирующим фактором, определяющим скорость образования P<sub>g</sub>. Изменение в крови, матке и других тканях содержания свободной АК приводит к нарушению синтеза и содержания P<sub>g</sub>. Процесс высвобождения АК из внутриклеточных и мембраносвязанных фосфолипидов регулируется фосфолипазой A<sub>2</sub> и является определяющей стадией в биосинтезе P<sub>g</sub>, изменяющей количество субстрата (АК), подвергающегося последующему действию P<sub>g</sub>-синтетазы микросом матки и других тканей. В процессе самопроизвольных родов концентрация P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> и P<sub>g</sub>E в амниотической жидкости скачкообразно возрастает вместе с резким увеличением в ней уровня АК. Полагают, что АК, высвобождаемая из хорионического эпителия и оболочек плода, быстро превращается в них в P<sub>g</sub> (преимущественно в P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>), что и вызывает сокращения матки и роды [22].

Повышенный биосинтез простагландинов в сроки, близкие к окончанию беременности, может быть непосредственным результатом уменьшения концентрации ингибиторов простагландин-синтетазы и/или повышения концентрации стимуляторов биосинтеза простагландинов [17]. Выявлена ингибирующая простагландины активность в околоплодных водах женщины в ранние сроки беременности. Эта активность уменьшалась перед началом родов и была резко снижена во время родов. Такой ингибитор может подавлять локальное продуцирование простагландинов амнионом и отпадающей оболочкой, тем самым поддерживая покой матки в течение беременности.

Были выявлены также эндогенные ингибиторы простагландин-синтетазы (ЭИПС). Значительное снижение активности ЭИПС происходит в третьем триместре беремен-

ности, однако это снижение не связано с родами. Поэтому маловероятно, что ЭИПС являются основными факторами в возбуждении родов. Однако сниженная активность ЭИПС в поздние сроки беременности может играть решающую роль в механизмах, участвующих в возбуждении родов.

#### **Стимуляторы синтеза простагландинов**

Во время беременности повышенный биосинтез простагландинов в матке подавляется до тех пор, пока полностью не завершится созревание плода.

Синтез P<sub>g</sub> в матке под влиянием эстрадиола усиливается, а под воздействием прогестерона угнетается. В то же время имеются сведения о том, что стимулирующее влияние эстрадиола на синтез P<sub>g</sub> в матке проявляется только в присутствии прогестерона. В исследованиях Михнюка Д.М. (1984) на крысах было установлено, что во время беременности уровень биосинтеза P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> значительно превышает синтез P<sub>g</sub>E. К родам биосинтез P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> и P<sub>g</sub>E увеличивается в 3 раза. Эстриол угнетает сократительную деятельность матки беременных крыс, возможно, в связи с подавлением биосинтеза P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> в ней. В то же время эстрадиол стимулирует продукцию P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> и тормозит выделение P<sub>g</sub>E [16].

Повышение биосинтеза простагландинов осуществляется также за счет продуцирования стимуляторов биосинтеза простагландинов [17]. Околоплодные воды женщины содержат ряд веществ, которые усиливают биосинтез простагландинов *in vitro*, и их концентрация в околоплодных водах возрастает в сроки, близкие к окончанию беременности. В околоплодных водах женщины были выявлены тромбоцитарноактивирующий фактор и 1,25-дигидроксивитамин-D<sub>3</sub>; оба этих вещества стимулируют продуцирование P<sub>g</sub>E<sub>2</sub> *in vitro*. В сроки, близкие к окончанию беременности, в околоплодные воды могут быть экскретированы другие вещества плодного происхождения, стимулирующие биосинтез простагландинов, и тем самым будут возбуждаться процессы, завершающиеся родами. Моча плода, представляющая собой основной компонент околоплодных вод, содержит теплоустойчивый протеин, который стимулирует продуцирование P<sub>g</sub>E<sub>2</sub> *in vitro*. Эти стимуляторы биосинтеза простагландинов могут действовать поодиночке или во взаимодействии с другими веществами, способствуя

связанному с развитием родов увеличению концентраций простагландинов в матке.

Влагалищное исследование или амниотомия при доношенной беременности в пределах 5 минут ведет к повышению концентрации PgFM как в околоплодных водах, так и в плазме периферической крови. Амниотомия приводила к наиболее резкому увеличению уровней PgFM, что объясняется тем, что плодные оболочки являются важным источником простагландинов. Эльдер М.Г. и соавт. (1984) проводили исследования, при которых собирали пробы крови до и после влагалищного исследования у женщин с начинающимися преждевременными родами (при раскрытии шейки матки менее 4 см). Степень подъема уровней PgFM превышала таковую в контрольной группе женщин с аналогичными сроками беременности и даже у женщин с доношенной беременностью. Таким образом, не исключено, что важным элементом механизма преждевременных родов является повышенная реакция матки на такие внешние раздражители, как влагалищное исследование.

Резюмируя изложенные факты, можно сделать вывод, что преждевременные роды представляют собой совокупность сложных эндокринных изменений, происходящих в организме женщины. К моменту возникновения родовой деятельности происходит активация коры надпочечников как плода, так и женщины. Повышение общего содержания глюкокортикоидных гормонов обусловлено постепенным увеличением количества эстрогенов, которые выступают в качестве стимулятора деятельности коры надпочечников, а также усилением адренкортикотропного влияния гипофиза во время беременности, активизирующего функциональное состояние коры надпочечников. Также к развитию родовой деятельности приводит изменение соотношения эстрогенов и прогестерона в пользу увеличения содержания эстрогенов, повышение количества окситоцина. Фактически механизмы, способствующие началу родов, могут варьировать, однако, по-видимому, существует общий для всех биохимический результат предродовых изменений в эндокринной системе, а именно, увеличение биосинтеза простагландинов. Простагландины входят в состав

липидного слоя клеточных мембран, обеспечивая связь внутриклеточной среды с гормонами и медиаторами, поэтому их ещё называют «медиаторами II порядка», учитывая их специфический внутриклеточный механизм действия. Они могут вызывать сократительную деятельность миометрия в любые сроки беременности. Таким образом, возникающие во время беременности осложнения, приводящие прямо или опосредованно к стимуляции продуцирования простагландинов в матке, будут вызывать преждевременные роды.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ариас Ф.* Беременность и роды высокого риска. — М.: Медицина, 1989. — С. 73–116.
2. *Балаболкин М.И.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1989. — С. 321–336, 370–379.
3. *Вавилова Л.В., Силява В.Л., Мрочек Л.Н., Якутовская С.Л., Сушко В.Я.* Показатели эндокринного гомеостаза при угрожающих преждевременных родах // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: материалы съезда в 2-х томах. — Гродно, 2002. — Т. 1. — С. 42–43.
4. *Василец А.В., Стариков А.А.* Динамика концентрации кортизола в крови беременных с угрозой преждевременных родов, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами // Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии // Материалы IV съезда Белорусского научного общества иммунологов и аллергологов. — Гомель.: Белый ветер, 2000. — С. 79–82.
5. *Герасимович Г.И.* О готовности организма женщины к родам // Регуляция родовой деятельности. — Мн.: Беларусь, 1984. — С. 11–20.
6. *Голота В.Я., Маркин Л.Б., Радзинский В.Е.* Преждевременные роды. — Киев.: Здоровье, 1986. — С. 7–18, 33–40, 64–65.
7. *Дуда Вит. И.* Гормональный гомеостаз в динамике завершающих сроков беременности при некоторых физиологических и патологических состояниях // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов республики Беларусь: материалы съезда в 2-х томах. — Гродно, 2002. — С. 103–106.
8. *Дуда Вит. И.* Роль эндокринных изменений у женщин в инициации родовой деятельности состояниях // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов республики Беларусь: материалы съезда в 2-х томах. — Гродно, 2002. — С. 107–109.
9. *Дуда И.В., Маслова И.В.* Холинергические механизмы в патогенезе нарушений и в регуляции функционального состояния матки // Регуляция родовой деятельности. — Мн.: Беларусь, 1984. — С. 20–34.

10. Ермошенко Б.Г., Дорофеева И.В., Шубич М.Г. Структурно-функциональные основы координации сократительной деятельности миомерия в родах (проводящая система матки) // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — № 5. — С. 21–27.
11. Клещенко С.А., Флейшман А.Н. Нейрогуморальные взаимоотношения при физиологически протекающей беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — № 3. — С. 25–31.
12. Кобозева Н.В., Рассохин А.В. Роль эндокринной системы плода в невынашивании беременности // Не вынашивание и недонашивание беременности / Сборник научных трудов. — М., 1984. — С. 101–106.
13. Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е., Клименко Н.И., Малясова С.В. Заболевания щитовидной железы и беременность // Русский медицинский журнал. — 1999. — № 3. — С. 145–150.
14. Милютин А.А., Дудинская Р.А., Искрицкий А.М. Содержание стероидных гормонов в крови беременных женщин, проживающих в различных районах республики Беларусь // Здравоохранение. — 2001. — № 12. — С. 15–16.
15. Михнюк Д.М., Герасимович Г.И., Дуда И.В., Тиковенко Н.Н., Барановский С.И. Влияние половых стероидных гормонов на простагландиногенез в матке // Регуляция родовой деятельности. — Мн.: Беларусь, 1984. — С. 34–45.
16. Недоношенность / Под ред. Ю. Виктора В.Х., Вуда Э.К. — М.: Медицина, 1991. — С. 40–57.
17. Паллади Г.А., Метакса Я.В., Марку Г.А. Некоторые особенности гомеостаза матери и плода. — Кишинев: Штиинца, 1980. — С. 35–45.
18. Преждевременные роды / Под ред. Эльдера М.Г., Хендрикса Ч.Х. — М.: Медицина, 1984. — С. 11–22.
19. Сазанов А.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Возможное участие тироксина в регуляции  $\beta$ -адренореактивности миомерия // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 1. — С. 45–47.
20. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — 304 с.
21. Тиковенко Н.Н., Михнюк Д.М., Балаклевицкий А.И. О некоторых механизмах утеротонической активности арахидоновой кислоты // Регуляция родовой деятельности. — Мн.: Беларусь, 1984. — С. 45–56.
22. Тимошенко Л.В., Травяно Т.Д., Гланц М.Р. Акушерская эндокринология. — Киев.: Здоров'я, 1981. — С. 35–45.
23. Титченко Л.И., Туманова В.А., Ефимушкина О.А. и др. Перинатальные аспекты беременности, осложненной заболеваниями щитовидной железы // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 1. — С. 18–22.
24. Циркин В.И., Дворянский С.А., Братухина С.В. и др. Эндогенный блокатор  $\beta$ -адренорецепторов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1997. — № 3. — С. 248–252.
25. Чернуха Е.А. Родовой блок. — М.: Медицина, 1991. — С. 110–119.

Поступила 03.10.2005

УДК 616.12-008.331.1:615.225.2

## ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ III ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Г.М. Бронская, Али М. Мубарак, О.Л. Палковский, В.П. Вдовиченко

Гомельский государственный медицинский университет  
Гродненский государственный медицинский университет

Большинство современных препаратов антагонистов кальция (АК) относятся к производным дигидропиридина, прототипом которых является нифедипин. На сегодняшний день АК — это более десятка препаратов с разнообразным клиническим применением, главным образом, в кардиологии. Целью данной работы был обзор фармакокинетических и фармакодинамических свойств дигидропиридинов III поколения, применяемых для лечения артериальной гипертензии. Наиболее известным представителем III поколения является амлодипин. В последние годы в мире растет также популярность лацидипина и лерканидипина.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антагонисты кальция, дигидропиридины, фармакодинамика, фармакокинетика.