

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра акушерства и гинекологии

РЕГУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО

2022

УДК 618.4(075.9)

ББК 57.16я73

Р32

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
Протокол № 8 от 23.11.2021

Авторы:

Верес И.А., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук

Пересада О.А., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

Иванишкина-Кудина О.Л., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Котова Г.С., доцент кафедры общей врачебной практики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук

Зновец Т.В., заместитель главного врача по родовспоможению УЗ «3-я Городская клиническая больница им. Е.В. Клумова», кандидат медицинских наук

Сокол В.П., заведующий физиологическим отделением УЗ «3 Городская клиническая больница имени Е.В. Клумова»

Рецензенты:

Курлович И.В., заместитель директора по научной работе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», кандидат медицинских наук

Кафедра акушерства и гинекологии УО «белорусский государственный медицинский университет»

Р 32 **Регуляция** родовой деятельности матки : учеб.-метод. пособие / И.А. Верес [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2022 – 44 с.

ISBN 978-985-584-670-4

В учебно-методическом пособии представлены современные взгляды на регуляцию родовой деятельности, изложены научные аспекты о роли гормонов, биологически активных веществ, а также нервной системы в данном процессе. В учебно-методическом пособии наглядно продемонстрировано участие вегетативной нервной системы и ее медиаторов в нервной регуляции родовой деятельности и сократительной функции матки.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Акушерство и гинекология» (дисциплина «Акушерство»), повышения квалификации врачей-акушеров-гинекологов, врачей общей практики, а также клинических ординаторов, врачей-интернов.

УДК 618.4(075.9)

ББК 57.16я73

ISBN 978-985-584-670-4

© Верес И.А. [и др.], 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ НАСТУПЛЕНИЯ РОДОВ	5
СТРОЕНИЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СИНАПСА	15
ИННЕРВАЦИЯ МАТКИ	19
ПРОСТАГЛАНДИНЫ: ОТ ЛАБОРАТОРИИ К ПРАКТИКЕ	24
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ	29
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	36
МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	38
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	43

ВВЕДЕНИЕ

Профилактическое направление здравоохранения нашло яркое отражение в системе антенатальной охраны плода и здоровья женщины-матери. Совершенствование этой системы - одна из первоочередных государственных задач и актуальная проблема акушерской науки и практики. В ее решении центральное место занимает вопрос о генезе, ранней диагностике, профилактике и терапии функциональной несостоятельности матки во время беременности и родов.

Получили всеобщее признание данные ученых-исследователей (А.П. Николаев, Л.С. Персианинов, М.А. Петров-Маслаков и др.) о рефлекторной природе родового акта, подготовка которого, а затем и регуляция, происходят благодаря сложному взаимодействию нервных и гуморальных факторов.

Выработавшаяся в процессе длительной эволюции, регуляция беременности и родов динамична и отличается исключительной сложностью. В значительной мере это относится к этиопатогенезу остановки родов, что оказывает существенное влияние на здоровье новорождённого и матери.

Нарушение сократительности матки во время родов подготавливает неблагоприятную почву для исхода родового акта как для матери, так и ребенка. Ведущими причинами материнской заболеваемости и смертности являются обусловленные нарушением сократительной деятельности матки акушерский травматизм, гипотоническое кровотечение, послеродовые гнойно-септические заболевания [1].

В последнее время у нас в стране и за рубежом акушерами и физиологами изучается проблема патогенеза нарушения сократительных механизмов матки в родах. Углублены современные исследования чувствительности миометрия к карбетоцину и простагландинам. Однако, в представлениях о развитии остановки родов до настоящего времени много неясного. В частности, нет достаточно четкого представления о роли вегетативного отдела нервной системы в участии его в развязывании родов, отсутствуют четкие представления о механизмах формирования гипотонии матки в родах.

Учитывая, что беременность и роды – этапы единого процесса, внутренне связанные между собой, исход этого процесса зависит от сложившихся нейро-гуморальных отношений.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ НАСТУПЛЕНИЯ РОДОВ

В течение последних четырех десятилетий сокращение тела матки и раскрытие шейки матки во время родов рассматривали преимущественно с позиций: контракции-ретракции-дистракции; «гидравлического клина»; «тройного нисходящего градиента».

Сторонники теории «тройного нисходящего градиента» и гипотезы о «контракции – ретракции - дистракции» отводят ведущую роль в раскрытии шейки матки и продвижения плода по родовому каналу координированным (перистальтическим) сокращениям различных отделов матки; именно наличие в матке различных функциональных слоёв объясняет особый характер сократительной деятельности матки в родах, когда наружный слой активно сокращается и перемещается кверху (процессы ретракции и контракции), а внутренний при этом активно расслабляется, обеспечивая дистракцию нижнего сегмента и раскрытие шейки матки.

Раскрытие шейки матки, по мнению R. Caldeyro-Barcia (1952), обусловлено давлением, оказываемым на шейку подлежащими водами либо головкой плода, повышением внутриматочного давления в схватку, усилением продольной тракции, осуществляемой верхним сегментом матки во время расслабления нижнего сегмента.

Другие взгляды на строение миометрия, биомеханизм родовой схватки и процесс раскрытия шейки матки имеет Г. А. Савицкий (1983, 1999, 2003). По его мнению, родовая схватка имеет три составляющие: миогенную, гемодинамическую и гидравлическую. Каждая из этих составляющих производит энергию, которая конвертируется во внешнюю работу по раскрытию шейки матки и продвижению плода по родовому каналу. С точки зрения функциональной анатомии Г.А. Савицкий (2003) выделяет два слоя миометрия: наружный и внутренний, между которыми находится своеобразное разграничительное сосудистое образование - разделительный венозный синус. Сосудистое депо тела матки тесно связано с сосудистым депо шейки матки через венозную систему перешейка, то есть они составляют единую функциональную систему, которая играет ведущую роль в процессах деформации шейки и продвижения плода по родовому каналу во время родовой схватки.

По мнению Г.А. Савицкого (2003), раскрытие шейки матки в родах является следствием силового депонирования крови в сосудистые лакуны шейки матки. Это создаёт два биомеханических эффекта: первый - увеличение внутритканевого объёма за счёт простой диффузии по градиенту давлений жидкости из просвета сосудов в межтканевую ткань, что

способствует разрыхлению ткани, её переобводнению и снижению резистентности на растяжение; второй - это появление векторов силы, стремящихся расправить шейку по окружности, растянуть её диаметр. В начале первого периода родов всё это способствует процессу сглаживания шейки, а в активной фазе и её раскрытию.

С.Л. Воскресенский (1991, 1995) дает сравнение шейки матки во время родов с пещеристым телом (дискретно-волновая теория). Профессор считает, что при физиологическом течении родов биомеханика раскрытия шейки матки и продвижения плода по родовому каналу есть интегральное производное взаимодействия двух механизмов – миометрального и гемодинамического. При этом сокращающееся тело матки выполняет роль гидравлического насоса, накачивающего кровь в шейку матки. Поступающая туда кровь растягивает её и тем самым вызывает раскрытие подобно распрямлению скрученной манжетки тонометра при нагнетании в неё воздуха.

Другого взгляда на биомеханизм родовой деятельности придерживается А.Д. Подтетнев (2004). По мнению автора, суть современной концепции контрактильности матки заключается в адекватной функции и структуре гладкомышечной клетки, её возбуждении и передаче последнего другим клеткам миометрия.

Большое практическое значение имеет определение степени готовности организма к родам, так как позволяет в известной мере прогнозировать особенности течения родов, предвидеть возможность наступления аномалий родовой силы. Особенно важное значение придают состоянию шейки матки, отражающей синхронную готовность организма матери и плода. По данным Г.Г. Хечинашвили и соавт. (1974), у всех женщин, имеющих ко времени спонтанного начала родов плохо или недостаточно выраженную «зрелость» шейки матки, роды приобретают патологическое течение.

По мнению А.Д. Подтетневой (2004), в случае развития дискоординации родовой деятельности, «зрелость» шейки матки имеет решающее прогностическое значение по сравнению с другими факторами риска (патологический прелиминарный период, крупный плод, анемия, дородовое излитие вод, многоводие), так как шансы развития дискоординированной родовой деятельности при «незрелой» шейке матки в 36 раз выше, чем при «зрелой» и «созревающей». Более чем в 90% случаев дискоординированная родовая деятельность формируется на фоне «незрелой» шейки матки.

Процесс «созревания» шейки матки представляет собой сложный каскад с включением разрушающих ферментов и изменений в синтезе

экстраклеточных матричных протеинов и гликопротеинов. К началу родов существенно меняется содержание в тканях шейки именно тех веществ, которые влияют на величину модуля растяжения. Ткань шейки матки, состоящая на 82-85% из коллагеновых и эластиновых волокон, между которыми располагается межуточная рыхлая соединительная ткань, в процессе «созревания» подвергается гидратации, разрыхлению, нарушению связей в коллагеновых волокнах, происходит деградация коллагена и её механические свойства определяются эластиковым каркасом.

Течение родов, их длительность, величина кровопотери, исход родов для матери и ребенка в основном зависят от моторной функции матки. Оценка характера сократительной деятельности матки, ее регуляция, были и остаются одними из основных задач современного акушерства.

Электроэнцефалографические исследования в 70-е гг. проф. И. И. Яковлева и его сотрудников показали, что к концу беременности у женщин отмечается усиление реакций на интероцептивные раздражители с шейки матки и ослабление (или даже отсутствие) реакций на экстероцептивные раздражители, что свидетельствует о формировании основы *родовой доминанты*, которая является необходимым условием для своевременного и правильного развертывания родовой деятельности. На фоне подобных изменений нервной системы женщины возрастает роль афферентной импульсации от плода, которая от рецепторов матки по подчревному и тазовым нервам поступает в спинной мозг и далее по спиноталамическому пути в таламус, гипоталамус и проекционные зоны коры большого мозга.

В настоящее время принято считать, что ключевую роль в развязывании родовой деятельности играют простагландины (ПГЕ₂, ПГ₂, синтез которых в децидуальной и амниотической оболочках значительно повышается перед родами (Нобелевская премия)). Перед началом родов увеличивается также количество *кортизола, синтезируемого надпочечниками плода.* Кортизол поступает оттуда в печень и превращается в ней в предшественники эстрогенов. С током крови последние поступают в плаценту, где превращаются в эстрогены. Есть данные, согласно которым вазопрессин, выделяющийся гипофизом плода, действует аналогично кортикотропному гормону. Выделение вазопрессина сопровождается также высвобождением гипофизом плода окситоцина, который действует подобно окситоцину матери, выделяющемуся в конце беременности в большом количестве.

В развитии родовой деятельности ключевую роль играют простагландины, которые, по современным представлениям, являются основными стимуляторами начала родовой деятельности. Местом синтеза простагландинов в беременной матке являются плодные (амнион и хорион) и децидуальная оболочки. При этом в амнионе и хорионе образуется простагландин E (ПГЕ), а в децидуальной оболочке и миометрии синтезируется как ПГЕ, так и ПГР_{2a} (материнские).

Выработка простагландинов в конце беременности обусловлена процессами старения и дегенерации структурных элементов плаценты, децидуальной оболочки, амниона, поскольку эти процессы сопряжены с активацией фосфолипаз и образованием арахидоновой кислоты, а затем и простагландинов (рис.1).

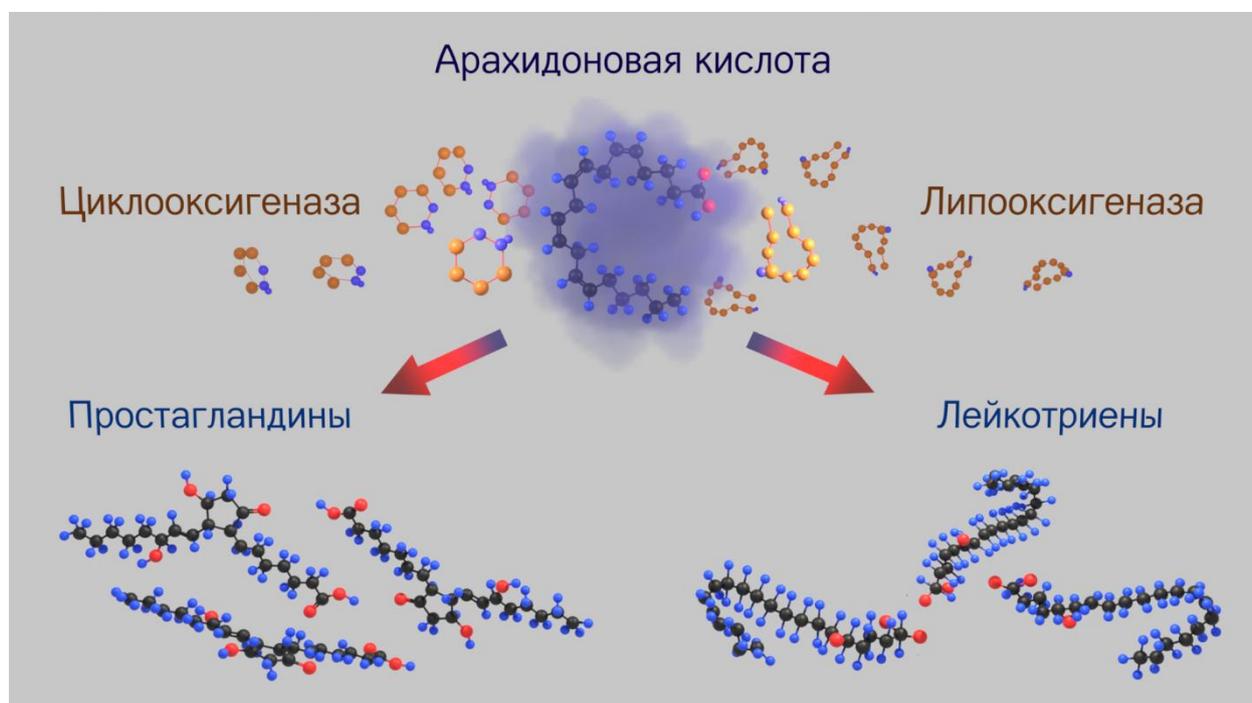


Рис.1 Синтез простагландинов

Простагландины стимулируют следующие процессы:

- образование на мембране α -адренорецепторов и рецепторов к другим утеротоническим соединениям (ацетилхолин, окситоцин, серотонин);
- обеспечение автоматического сокращения матки (схватки);
- угнетение продукции окситоциназы.

Также имеет важное значение повышение активности окситоцина, серотонина, кинина, гистамина.

Кроме того, простагландины стимулируют секрецию окситоцина в задней доле гипофиза у матери и плода.

Окситоцин –

важный регулятор сократительной функции матки. Он является синергистом ацетилхолина и простагландинов (рис.2). Его концентрация в плазме крови возрастает по мере увеличения срока беременности.

Действие окситоцина связано со следующими процессами:

- усиление мембранного потенциала и повышение возбудимости мышечной клетки;
- увеличение скорости связывания ацетилхолина рецепторами миометрия и освобождение его из связанного состояния;
- возбуждение α_1 - адренорецепторов;
- угнетение активности ацетилхолинэстеразы.

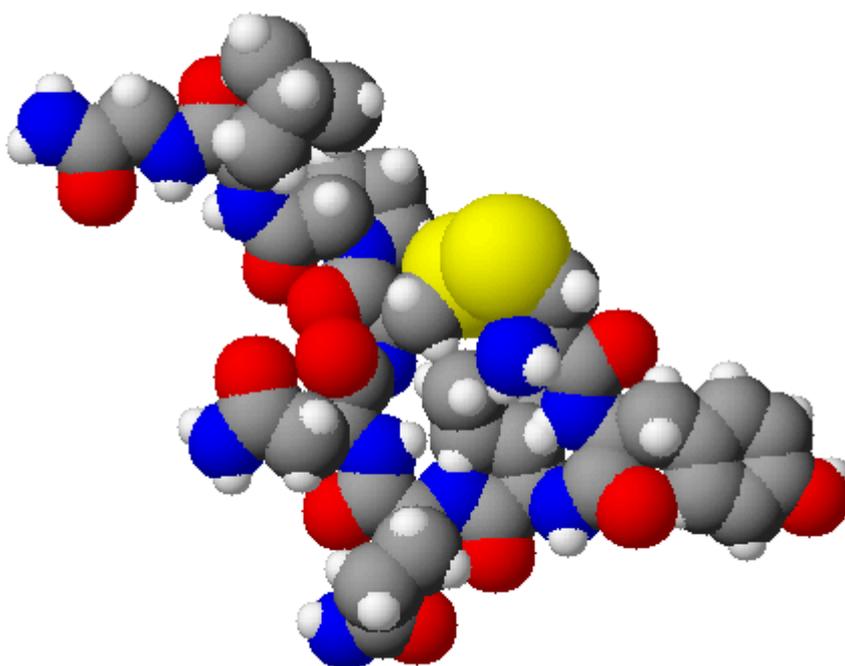


Рис.2 Окситоцин

Важная роль в развитии родовой деятельности принадлежит гормональным факторам. В последние 2 нед. беременности, и особенно перед родами, происходит повышение уровня *эстрогенов* и снижение *содержания прогестерона*. На протяжении беременности прогестерон тормозит спонтанную активность матки. Снижение его продукции перед родами нарушает этот механизм и способствует активации сократительной деятельности миометрия.

Эстрогены через систему нуклеиновых кислот активируют синтез сократительного белка матки (актомиозина), усиливают синтез катехоламинов, активируют холинергическую систему, угнетают активность окситоциназы и моноаминоксидазы, разрушающих серотонин и катехоламины. Изменяя проницаемость клеточной мембраны для ионов

кальция, калия, натрия, они меняют электролитные соотношения в мышце матки. Под действием эстрогенов увеличивается количество ионов калия внутри клетки ($K^+ : Na^+ = 5 : 3$), изменяется мембранный потенциал покоя и увеличивается чувствительность клеток миометрия к раздражению. Таким образом, не вызывая сокращений миометрия, эстрогены как бы сенсibiliзируют матку к веществам тономоторного действия.

Роды протекают при наличии сформированной "родовой доминанты", представляющей собой единую динамическую систему, объединяющую как высшие центры регуляции (центральная и вегетативная нервная система, гормональная регуляция), так и исполнительные органы (матка и фетоплацентарный комплекс).

Особое значение имеет повышение синтеза эстрогенов на фоне снижения уровня прогестерона, блокирующего сокращение мышц матки. Перед родами содержание прогестерона и его метаболитов в крови и моче снижается, и соотношение в моче эстриол/прегнандиол составляет 1:1 (во время беременности 1:100).

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 ввиду того, что выделяется в очень больших количествах, его действие значительнее других эстрогенов. 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. 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.

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.

Эстрогены стимулируют активность фосфолипаз, что ведет к высвобождению арахидоновой кислоты, являющейся обязательным предшественником простагландинов.

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.

Под действием эстрогенов происходят следующие изменения:

- увеличивается кровоток в миометрий, интенсивность окислительно-восстановительных процессов, синтез сократительных белков миометрия, энергетических соединений и утеротонических простагландинов;
- повышается проницаемость клеточных мембран для ионов, что увеличивает чувствительность клеток миометрия к раздражению;
- депонируется кальций в саркоплазматической сети;
- повышается активность фосфолипаз и скорость "арахидонового каскада" с образованием простагландинов.

Подобные изменения способствуют интенсификации сократительной способности матки, ускорению "созревания" ее шейки.

Прогестерон

является промежуточным звеном в биосинтезе эстрогенов и андрогенов в яичниках, надпочечниках и плаценте. 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. В сыворотке крови прогестерон связывается транскортином, который переносит глюкокортикоиды.



Рис. 3 Формула прогестерона, синтез прогестерона

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

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 экскрецию окситоцина.

Большую роль в возникновении родовой деятельности играют соотношения между эстрогенами и прогестероном. Чем ниже прогестерон-эстрогеновый индекс, тем выше готовность организма к родам. Изменение соотношения между эстрогенами и прогестагенами должно быть опосредовано на клеточном или локальном уровнях.

Серотонин оказывает выраженное влияние на состояние и функцию клеток миометрия, угнетает активность холинэстеразы и усиливает действие ацетилхолина, способствует передаче возбуждения с двигательного нерва на мышечное волокно. Действие серотонина осуществляется путем непосредственного влияния на миометрий через α -рецепторы и через ЦНС путем усиления выработки окситоцина нейрогипофизом.

Кинины усиливают сократительную способность матки за счет увеличения скорости кровотока в ней.

Гистамин способствует выработке гипофизом окситотических веществ.

В последние годы широко изучается влияние эндокринной системы на развитие родовой деятельности.

Глюкокортикоиды, трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) способны повышать (за счет экспрессии соответствующих генов) синтез β -адренорецепторов в ткани легкого и нейронах головного мозга крыс (Сазанова А.В. и соавт., 2001).

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 то же время Дуда Вит. И. и Титченко Л.И. с соавт.(2002) придерживаются мнения, что в динамике перед родами функциональная активность щитовидной железы не претерпевает каких-либо существенных изменений.

Существует предположение, что изменения гормональных взаимоотношений у матери перед родами тесно связаны со степенью зрелости гормональной регуляции у плода, которая генетически детерминирована завершенностью процессов его роста и развития. В первую очередь важное значение имеет зрелость эпифиз-гипоталамо-гипофизарной системы плода.

Влияние гормонов плода на подготовку и начало родов складывается из следующих моментов:

- при повышении уровня плодового кортикотропина в крови матери увеличивается содержание эстрадиола и уменьшается количество прогестерона, хориогонадотропина и хориомаммотропина (плацентарного лактогена);
- выделяющийся перед родами у плода окситоцин действует аналогично окситоцину матери;
- перед родами уровень мелатонина в крови у плода повышается, а у матери – понижается, что ведет к формированию эстрогенного фона в организме беременной.
- ишемия оболочек плодного яйца перед родами, обусловленная повышением внутриматочного давления, активизирует "арахидоновый каскад" с выделением утеротонических простагландинов.

В научной литературе накоплено достаточно данных, свидетельствующих об участии в процессах родовой деятельности различных *цитокинов*. Повышенная продукция цитокинов является признаком как преждевременных родов, спровоцированных инфекцией, так и причиной срочных и преждевременных родов при отсутствии инфицирования плодного яйца.

Одна из концепций о механизмах развития родовой деятельности и её нарушений отводится изучению *роли эндотелиальной сосудистой системы*. Одна из главных причин повреждения эндотелия – «оксидантный стресс», возникающий вследствие истощения антиоксидантной системы на фоне ишемии тканей. Системная эндотелиальная дисфункция приводит к генерализованному нарушению микроциркуляции. Многоочаговая тканевая гипоксия, развивающаяся в матке вследствие нарушения микроциркуляции, ещё более усугубляет степень повреждения микрососудов. Морфологические изменения в матке, обусловленные ишемией, приводят к дисфункции и способствуют развитию аномалий родовой деятельности.

Отдельные публикации посвящены изучению роли *релаксина*. Релаксин вызывает лизис хряща лонного сочленения, расслабление связок малого таза, раскрытие шейки матки. Однако его динамика в процессе родовой деятельности, особенно при её нарушении, изучена недостаточно и требует дальнейших исследований.

В последние годы во многих областях медицины всё больше внимания уделяется *роли соединительной ткани* в патогенезе различных заболеваний. В литературе имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению роли соединительной ткани в физиологии и патологии сократительной деятельности матки. Морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями было установлено, что основой для развития аномалий родовой деятельности является дезорганизация соединительной ткани с нарушением соотношения ряда структурных белков, ответственных за архитектуру экстрацеллюлярного матрикса.

Таким образом, пусковые механизмы начала родов связаны с процессом созревания плода.

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.

Наряду с изменениями в нервной и гуморальной регуляции перед родами существенные изменения происходят в репродуктивной системе, в том числе в матке.

СТРОЕНИЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СИНАПСА

Физиологическая родовая деятельность не может осуществляться без слаженной работы миллиардов гладкомышечных клеток различных отделов матки. Любой диссонанс в этом процессе будет приводить к нарушению сократительной функции органа в целом.

В настоящее время не вызывает сомнения, что для разработки наиболее эффективных методов профилактики и терапии аномалий родовой деятельности требуются фундаментальные знания о механизме сокращения миометрия на молекулярном и клеточном уровне, а также понимание процессов, приводящих к структурным изменениям в шейке матки во время родов. В современной научной литературе единого мнения по этому вопросу не существует.

В настоящее время существует мнение, что сокращение всех отделов матки происходит синхронно за счет мгновенного распространения возбуждения через щелевые контакты (нексусы), которые являются специальным механизмом проведения возбуждения, координирующим активность миллиардов мышечных клеток миометрия, причем количество нексусов возрастает прямо пропорционально сроку гестации (Сидорова И.С., 2000). Щелевые контакты состоят из пор (каналов, сформированных шестью белками-коннексинами, соединенными симметрично с шестью коннексинами соседнего утеромиоцита), которые соединяют внутреннюю среду клеток. Каждый щелевой контакт может состоять из нескольких тысяч каналов. В миометрии основным компонентом щелевого контакта является белок 43-kDa, названный коннексином 43.

Ряд исследователей синхронность сокращения всех отделов матки связывают с нейрогенной активностью миоцитов, их синапсами и иннервирующими их аксонами (рис. 4).

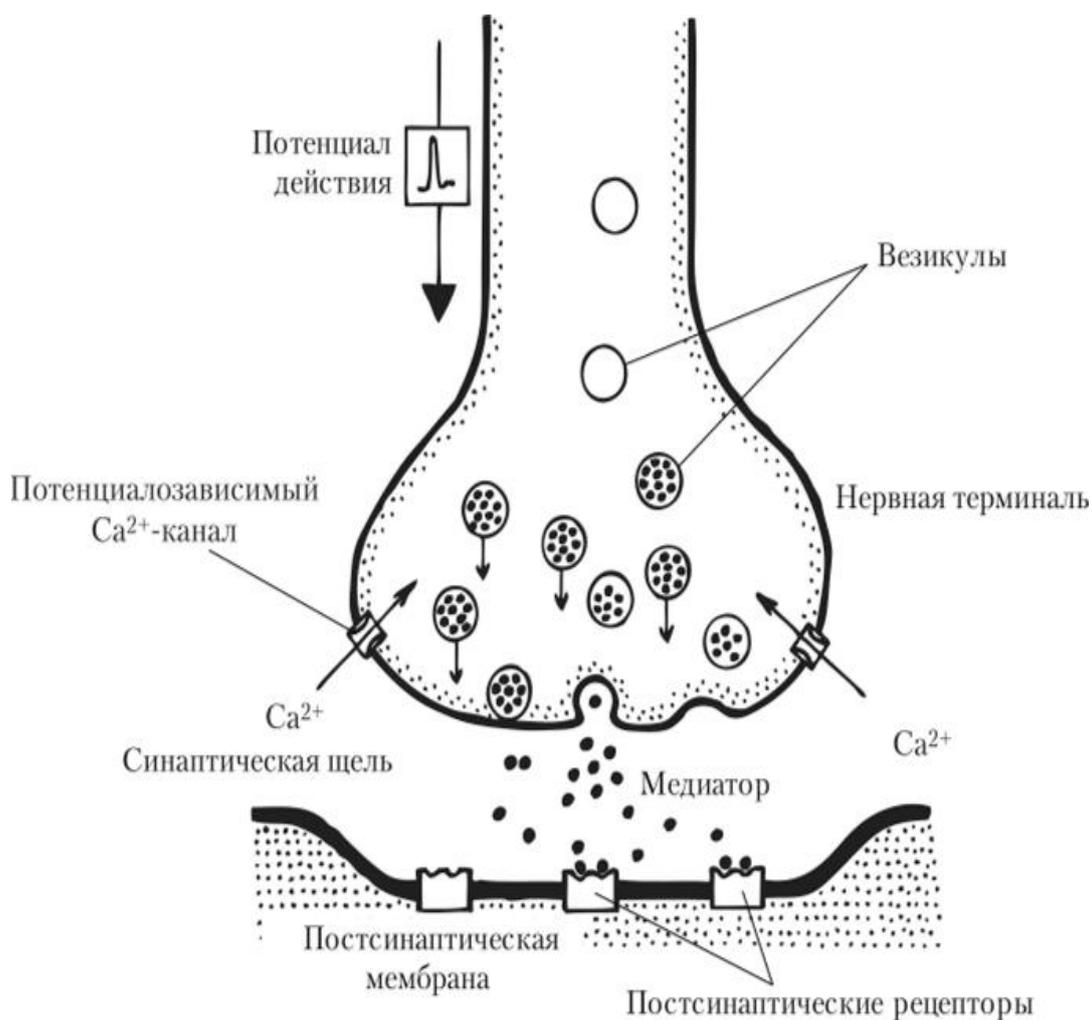


Рис. 4 Строение нервно-мышечного синапса

Структурами, непосредственно образующими синапс, являются

- пресинаптическая мембрана
- синаптическая щель
- постсинаптическая мембрана (являющаяся частью миоцита)

Пресинаптическая терминаль формируется тонкой веточкой аксона, которая, подходя к мышечному волокну, образует утолщение (рис. 4).

В пресинаптической терминали находятся синаптические пузырьки (везикулы), содержащие запасы медиатора (норадреналин - для симпатического отдела ВНС, ацетилхолин - для парасимпатического отдела ВНС). Везикул может быть до нескольких тысяч. Их диаметр около 40 нм, и в каждой содержится несколько тысяч молекул медиатора.

В отсутствие поступления нервных импульсов везикулы с помощью белка синапсина связаны с цитоскелетом и малоподвижны. В

пресинаптической терминали имеются также митохондрии, обеспечивающие выработку АТФ.

Когда нервный импульс, посланный моторным нейроном, распространяется по нервному волокну и достигает пресинаптической терминали, он вызывает деполяризацию ее мембраны. Деполяризация приводит к открытию встроенных в мембрану потенциалзависимых кальциевых каналов, и ионы Ca^{2+} из межклеточного пространства поступают внутрь пресинаптической терминали. Ионы Ca^{2+} перемещаются в терминаль по градиенту концентрации, так как снаружи аксонной терминали содержание кальция в 10 000 раз больше, чем внутри. Содержание кальция в цитоплазме терминали повышается, и это приводит к запуску ряда событий, необходимых для сокращения миоцита. Ворота открываются, и через ионные каналы внутрь мышечного волокна начинают входить ионы Na^+ , а из волокна выходить ионы K^+

Ионные каналы постсинаптической мембраны остаются открытыми, пока концентрация медиатора в синаптической щели не понизится примерно до 10 нмоль.

Таким образом, в нервно-мышечном синапсе сигнал электрической природы (нервный импульс) преобразуется в химический сигнал — высвобождение нейромедиатора.

Сократительные белки матки состоят из актина и миозина (рис. 5), которые образуют сократительные нити (филаменты).

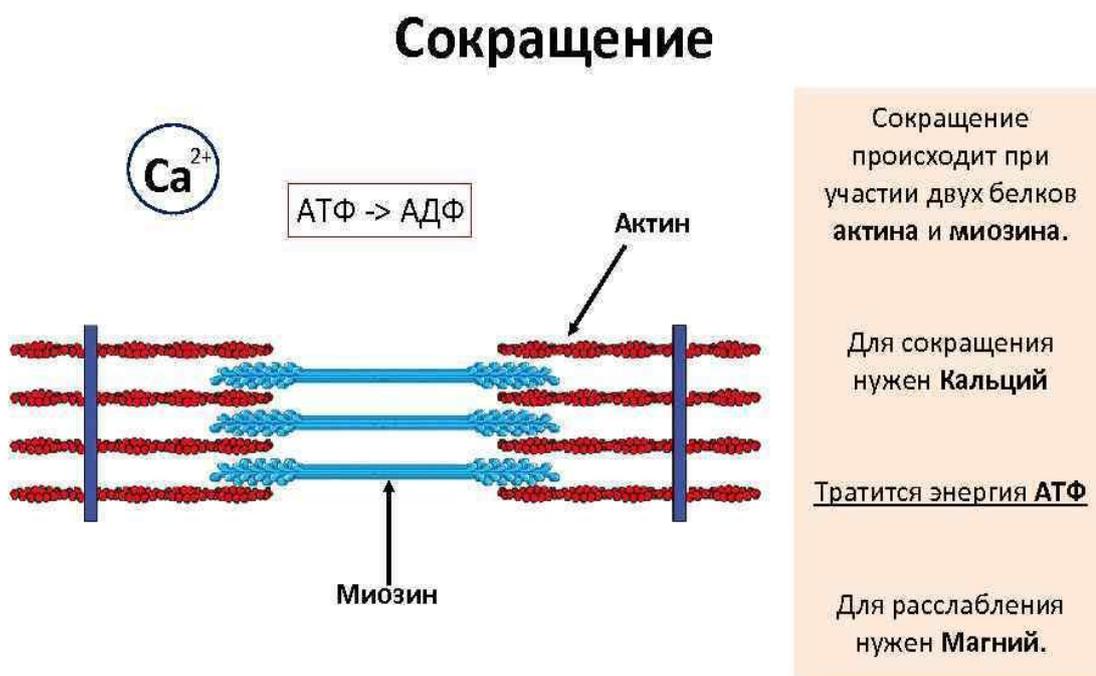


Рис.5 Сокращение миоцитов

Толстые нити состоят из миозина, тонкие — из актина. Молекула миозина присоединяется к актину. При сокращении мышечной клетки используется энергия АТФ, и миозин смещается вдоль молекулы актина. При расслаблении миозин отсоединяется от актина. Совокупность множества таких циклов (соединение — разъединение) и составляет сущность сокращения каждого гладкомышечного волокна. Во время сокращения актиновые и миозиновые нити не укорачиваются, а при расслаблении или растяжении их длина не увеличивается. Тонкие филаменты попросту вытягиваются из промежутков между толстыми нитями. Скорость скольжения и расщепления АТФ в гладкомышечных клетках в 100—1000 раз ниже, чем в сердце и поперечнополосатых мышцах. В связи с этим гладкие мышцы хорошо приспособлены для длительного сокращения.

Актин обладает способностью соединяться с миозином и образовывать сократительный белковый комплекс — актомиозин (рис.5). Миозин обладает аденозинтрифосфатгидролазной активностью, то есть он способен отщеплять концевой остаток фосфата от АТФ. АТФ, в свою очередь, действует на механические свойства нитей актомиозина, увеличивая их растяжимость и эластичность. Этим факторам была установлена реципрокность АТФ и сократительного белка мышц. АТФ-азная активность актомиозина стимулируется и ионами кальция, и ионами магния. Для образования актомиозина актин и миозин должны находиться в определенных стехиометрических соотношениях: 3:1 (три части миозина соединяются с одной актина).

Нити миозина без примеси актина сократительной способностью не обладают. Именно актомиозин обладает контрактильной способностью. *В отличие от других сократительных белков организма актомиозин обладает характерной способностью реципроктно взаимодействовать с АТФ*, вызывая ее распад.

В покое мостики мышечных клеток выпрямлены благодаря электростатическим силам, действующим между ионизированным АТФ и фиксированным отрицательным зарядом. Ион кальция, высвобождающийся при возбуждении, образует электрически заряженное звено, связывающее концы мостиков актина и миозина по принципу притяжения. Таким образом, актин и миозин перемещаются с помощью ионов кальция. Одновременно заряды, под действием которых мостики находились в выпрямленном состоянии, нейтрализуются, и мостик сокращается, притягивая нити актина и миозина друг к другу. Этот цикл в

родах повторяется много раз в процессе сокращения и расслабления матки, вызывая непрерывное движение нитей.

Главным источником энергии в клетке служит распад АТФ. На конце каждой белковой цепочки находится активный ферментативный центр, способный разлагать АТФ, а также другой центр, функцией которого является связывание актина. Эти центры действуют попеременно и ритмично, определяя автоматизм схваток. Высокая потребность в энергии во время родовой схватки обеспечивается наличием большого количества гликогена в мышечной ткани, а также обилием митохондрий в саркоплазме.

Таким образом, в основе сократительной функции матки лежит процесс превращения химической энергии АТФ в механическую. Сокращение гладкомышечной клетки обусловлено взаимодействием молекул сократительных белков. Во время продолжительного сокращения матки (роды) происходит аэробная регенерация АТФ за счет окислительного фосфорилирования. Необходимая для этого энергия выделяется в результате окисления углеводов и жиров. Если предел, необходимый для длительной работы матки, превышен, происходит расщепление дополнительного количества глюкозы анаэробным путем (посредством гликолиза). При этом АТФ образуется в 2—3 раза быстрее, но ресурсы анаэробного гликолиза быстро истощаются, наступает утомление. В клетках и крови накапливается молочная кислота, образующаяся при гидролизе АТФ, развивается метаболический ацидоз. Клинически эта патология проявляется слабостью родовой деятельности.

Нарушения сократительной деятельности матки несут огромную опасность состоянию матери и плода в процессе родов, и поэтому для адекватной коррекции их необходимо глубокое понимание патогенеза данной патологии.

ИННЕРВАЦИЯ МАТКИ

В мышце матки существуют несколько *групп рецепторов*: в теле матки — преимущественно α - и β -адренорецепторы; в нижнем сегменте — м-холино- и серотонинорецепторы; в шейке матки — хемо-, механо- и барорецепторы (рис.6).



Рис.6 Иннервация матки

Выраженность рефлекторных реакций, лежащих в основе родов, зависит от тонуса различных отделов вегетативной нервной системы, иннервирующих матку.

Все отделы матки (тело, нижний сегмент) имеют двойную вегетативную иннервацию.

Адренергическая иннервация преобладает в продольно расположенных мышечных пучках в теле матки.

Холинергическая иннервация наблюдается главным образом в циркулярно и спиралеобразно расположенных мышечных волокнах, находящихся преимущественно в нижнем сегменте матки. Там же расположены М-холинорецепторы.

Адренорецепторы в матке представлены двумя типами: α_1 - и β_2 -адренорецепторами. Доказано, что α_1 -адренорецепторы вызывают повышение возбудимости, тонуса и сократительной активности миометрия; β_2 -адренорецепторы оказывают противоположное действие на миометрий.

Вегетативная регуляция сокращений матки осуществляется через медиаторы, главными из которых являются ацетилхолин и норадреналин (рис.7).

Ацетилхолин оказывает стимулирующий эффект на мышцы матки, воздействуя на холинорецепторы. Перед родами и в родах в плазме крови беременных наблюдается высокий уровень активной формы ацетилхолина

при одновременно низкой активности фермента ацетилхолинэстеразы, которая ингибирует ацетилхолин (Персианинов Л.С., 1951).

Окситоцин, норадреналин, простагландины и кинины стимулируют сокращение матки, возбуждая α -адренорецепторы и угнетая ρ -адренорецепторы.

Норадреналин опосредует адренергические влияния на миометрий, взаимодействуя с α_1 - и β_2 - адренорецепторами гладких мышечных клеток. Блокада β_2 - адренорецепторов приводит к повышению сократительной способности матки (Дуда И.В., 1984).

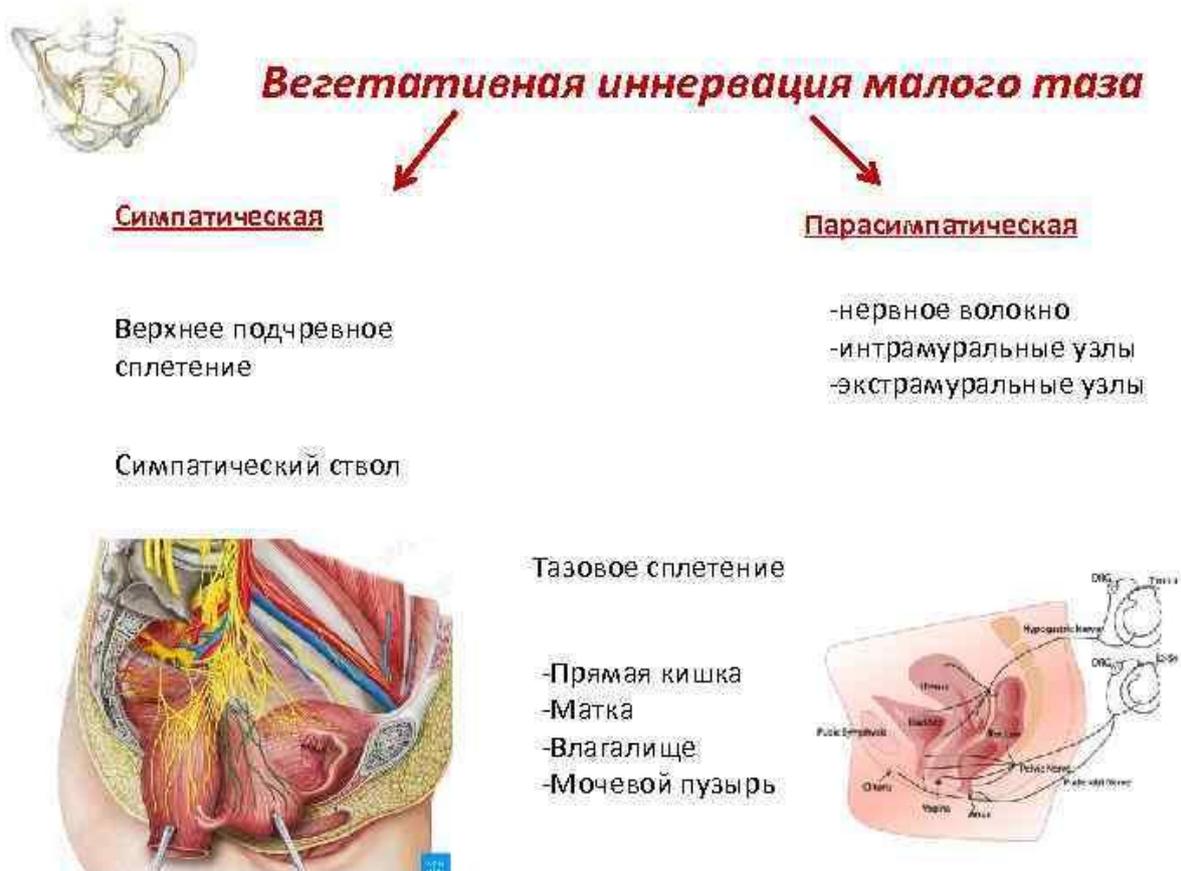


Рис.7 Вегетативная иннервация малого таза

Особенности нервной регуляции родовой деятельности сопряжены с изменением гормонального статуса перед родами. Только при наличии определенных гормональных соотношений возможны рефлекторная возбудимость матки и те нейрофизиологические изменения, при которых она способна регулярно сокращаться на протяжении родов.

С началом родов в матке формируется группа клеток, в которых первично возникает возбуждение, распространяющееся в последующем на всю матку. Эта область называется водителем ритма ("пейсмейкер"). Она распо-

лагается в дне матки, ближе к правому углу. Некоторыми учеными оспаривается данная теория.



Тазовое сплетение (симпатические и парасимпатические волокна)

- ❖ Среднее и нижнее прямокишечное сплетение (прямая кишка)
- ❖ Маточно-влагалищное сплетение (матка, трубы, влагалище)
парацервикальное сплетение Франкепхаузера)
- ❖ Пузырное сплетение (сопровождает верхнюю и нижнюю пузырную артерию)
- ❖ Нервы клитора (n.clitoridis сопровождает артерию)

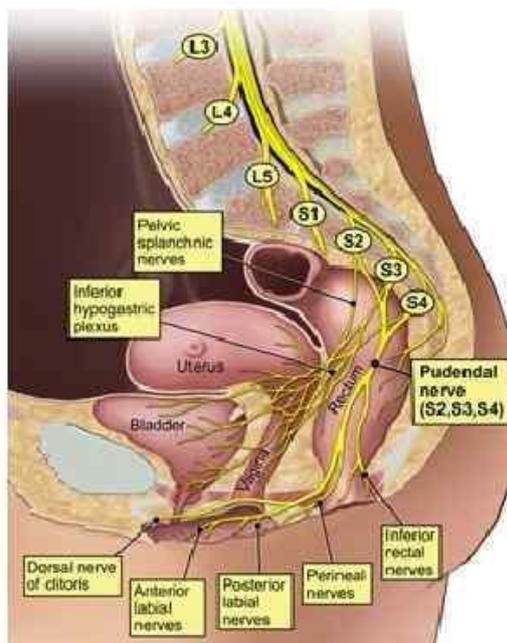


Рис. 8 Тазовое сплетение.

Парасимпатические волокна направляются к матке в составе n. pelvici s, erigens, s. splanchnici sacralis. Ядро этого нерва, nucleus parasympathicus, располагается в боковом роге спинного мозга III и IV крестцовых сегментов. Из этого ядра исходят импульсы, направляющиеся к прямой кишке, мочевому пузырю и матке, приводящие к опорожнению этих органов (рис.8).

Работами, вышедшими из лаборатории Б. И. Лаврентьева и А. Н. Миславского, установлено, что шейка и тело матки имеют разную иннервацию: тело — преимущественно симпатическую, шейка преимущественно парасимпатическую (рис.3).

Это было доказано следующими экспериментами:

— при перерезки n. pelvici вскоре наступала дегенерация нервных волокон шейки матки и влагалища.

— при перерезке n. iliacus internus дегенерировали постганглионарные волокна в пределах тела матки.

Обсуждается вопрос о роли в развитии родовой деятельности различных *миоцитов* — *светлых*, *промежуточных*, *тёмных*. Некоторые

исследователи отмечают, что избыточное содержание у рожениц с дискоординированной родовой деятельностью светлых и промежуточных миоцитов, а также недостаток темных клеток в миометрии по сравнению с роженицами с физиологической родовой деятельностью позволяют высказать предположение о нарушении синтеза сократительных белков гладкомышечных клеток в прелиминарном периоде.

Арахидоновая кислота (АК) —

основной предшественник и источник синтеза в организме простагландинов (P_g). Именно уровень свободной арахидоновой кислоты в тканях служит лимитирующим фактором, определяющим скорость образования P_g. Изменение в крови, матке и других тканях содержания свободной АК приводит к нарушению синтеза и содержания P_g. Процесс высвобождения АК из внутриклеточных и мембраносвязанных фосфолипидов регулируется фосфолипазой А₂ и является определяющей стадией в биосинтезе P_g, изменяющей количество субстрата (АК), подвергающегося последующему действию P_g-синтетазы микросом матки и других тканей.

В процессе самопроизвольных родов концентрация P_gF₂α и P_gE 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_g (преимущественно в P_gE₂), что и вызывает сокращения матки и роды. 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.

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 беременности. По-видимому, сниженная активность ЭИПС в поздние сроки беременности может играть решающую роль в механизмах, участвующих в возбуждении родов.

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

плода. Синтез P_g 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_g в матке проявляется только в присутствии прогестерона. К родам биосинтез P_gF₂α и P_gE увеличивается в 3 раза. Повышение биосинтеза простагландинов осуществляется также за счет продуцирования стимуляторов биосинтеза простагландинов.

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 тромбоцитактивирующий фактор и 1,25-дигидроксивитамин-D₃; оба этих вещества стимулируют продуцирование P_gE₂ *in vitro*.

Моча плода, представляющая собой основной компонент околоплодных вод, содержит термостойкий протеин, который стимулирует продуцирование P_gE₂ *in vitro*. Амниотомия при доношенной беременности в пределах 5 минут ведет к повышению концентрации P_gFM как в околоплодных водах, так и в плазме периферической крови. Это объясняется тем, что плодные оболочки являются важным источником простагландинов.

ПРОСТАГЛАНДИНЫ: ОТ ЛАБОРАТОРИИ К КЛИНИКЕ

В настоящее время химия и биохимия простагландинов широко описаны. Впервые в 1945 г на заседании Физиологического общества Каролинского института Суне К.Д. Бергстрем выступил с докладом по своей работе об окислении линоевой кислоты. Это положило начало эпохи открытия простагландинов.

Первое наблюдение о том, что в человеческой сперме есть биологические составляющие, было сделано в 1930 г., когда Курзрок и Либ сообщили, что когда они проводили искусственное оплодотворение у женщин, то иногда получали бурные сокращения матки, а иногда расслабления.

В 1933 г. британский фармаколог Голдбат сообщил, что человеческое семя содержит фактор, снижающий артериальное давление и стимулирующий гладкую мускулатуру.

Ульф фон Эйлер, шведский физиолог случайно в 1934 – 1936 гг., обнаружил вещество, обладающее способностью понижать кровяное давление и стимулировать сокращение стенок кишечника. У. Эйлер описал некоторые химические и фармакологические свойства активного экстракта,

назвал его простагландином (от prostate gland), и предположил, что простагландин имеет широкое регуляторное значение в организме. Но ни выделить вещество в чистом виде, ни изучить химическую структуру в то время не позволял примитивный уровень аналитических способов исследования.

Работу над простагландинами продолжил ученик Эйлера С. Бергстрем, который выяснил, что простагландин находится во фракциях вместе с ненасыщенными жирными оксикислотами, и вынужден был прервать дальнейшие исследования на несколько лет. Одной из главных причин, обусловивших этот перерыв, были затруднения с исходным материалом для выделения простагландинов – везикулярными железами барана, самым богатым простагландинами источником. Но поскольку уже к тому времени биохимики и фармакологи заинтересовались простагландинами, в 1956 г. в ряде стран северного полушария была организована специальная программа исследований простагландинов, в которую вошел и сбор замороженных везикулярных желез барана.

Уже в следующем году С. Бергстрем и Дж. Шьевалл получили несколько миллиграммов индивидуального вещества в кристаллическом состоянии и назвали его простагландин F за его растворимость в фосфатном буфере.

Работы по простагландинам развивались быстрыми темпами, и за 1972 – 1976 годы С. Бергстрем, Б. Самуэльссон и Дж. Вейн получили в чистом виде еще 10 простагландинов, установили их структуру и определили биологические свойства.

В 1979 г. Б. Самуэльссон с коллегами открыл еще один тип соединений – близкие простагландинам лейкотриены.

За исследования простагландинов С. Бергстрему, Б. Самуэльссону и Дж. Вейну в 1982 г. была присуждена Нобелевская премия [2].

Сейчас известно уже около 30 природных простаноидов. Они разделены на группы А, В, С, D, Е, F, G, I. Краткое обозначение простаноидов складывается из двух букв английского prostaglandine и tromboxane или русского написания, третья буква в этом обозначении указывает на принадлежность к той или иной группе, например: PGF, ПГF – простагландин F; TxA, TxA – тромбоксан А.

Первый этап в изучении простагландинов закончился в 1964 г. К этому времени были выявлены биологические свойства индивидуальных простагландинов, некоторые соединения были получены в кристаллическом состоянии, определена их структура и найдены их предшественники. Ими оказались ненасыщенные, с несколькими двойными связями, жирные

кислоты; в частности, предшественником первых известных тогда простагландинов была арахидоновая кислота. Чтобы получить эти первые результаты, потребовалось переработать несколько тонн везикулярных желез барана. Естественно, что стоимость первых кристаллических простагландинов оказалась чрезвычайно высокой (даже сейчас 1 г стоит от 25 до 90 тыс. долл.). Нужно было научиться получать их химическим способом. Разработкой таких методов занялось громадное число исследователей, и первые химически синтезированные простагландины появились уже через несколько лет. Однако и химический синтез был очень дорог. Одновременно с разработкой химического синтеза простагландины пытались получить и иначе. В лабораториях С. Бергстрема (Швеция) имитировали биологический синтез простагландинов: к раствору арахидоновой кислоты добавляли взвесь измельченных везикулярных желез барана.

В 1964 г. простагландин E₂ удалось получить и в той, и в другой лаборатории (рис. 9, 10). Теперь уже известно, что многие простагландины образуются из арахидоновой кислоты с помощью двух типов последовательно включающихся ферментов.

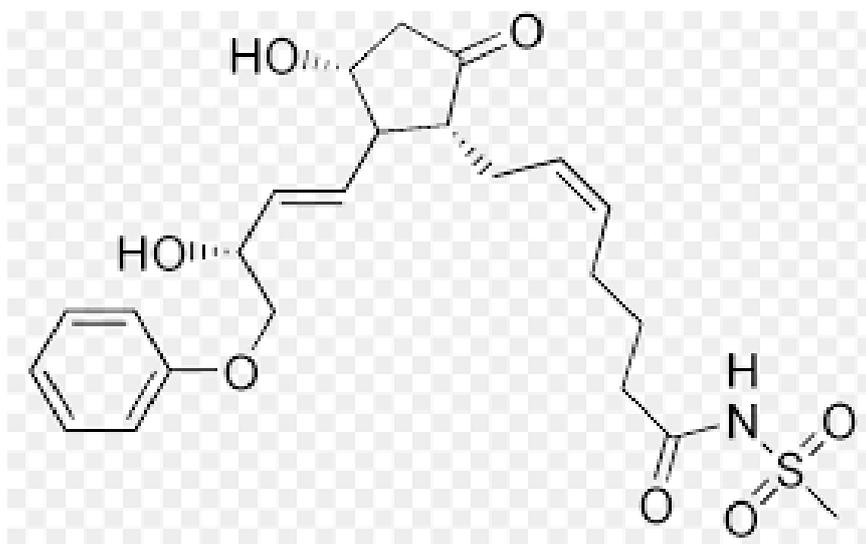


Рис.9 Простагландин E₂

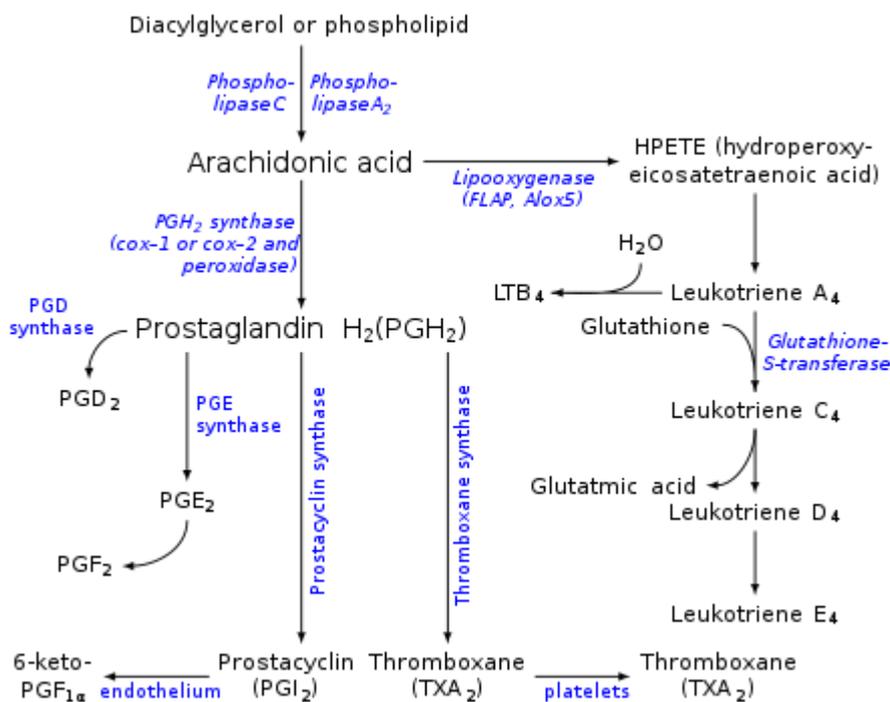


Рис.10 Синтез простагландина E₂

Применение в медицине нашли первые же открытые простагландины E₂ и F₂, даже при их непомерной стоимости. Их стали применять для стимуляции родовой деятельности и прерывания беременности [3]. Всемирная организация здравоохранения создала даже специальную Программу по применению простагландинов для медицинского прерывания беременности, планируя таким образом регулировать рождаемость.

Простагландины получали и получают биологическим и химическим способами. Сейчас простагландины, кроме гинекологии, применяют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых форм бронхиальной астмы. Применяют их в животноводстве для ускорения селекции сельскохозяйственных животных, для синхронизации половых циклов, для регулирования времени появления приплода. Природные простагландины слишком нестабильны, поэтому вместо простагландинов природной структуры часто получают их синтетические аналоги.

Наиболее яркое применение в медицине находит простагландин E₁ (рис.11). В очень низких дозах он блокирует агрегацию тромбоцитов. Несанкционированное образование тромбоцитами агрегатов и тромбов – первая стадия всех серьезных сердечно-сосудистых заболеваний: инфарктов, инсультов, тромбоэмболий.

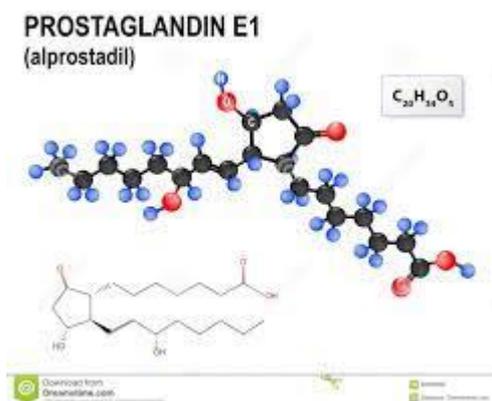


Рис. 11 Простагландин E₁

В народной медицине *настои листьев ивы* применяли еще 200 лет назад при лихорадочном состоянии и для лечения ревматизма. Впоследствии оказалось, что действующее начало в листьях ивы – какая-то кислота, которую по латинскому названию ивы (*Salix*) называли салициловой. Тот факт, что аспирин ингибирует синтез простагландинов, был обнаружен английским фармакологом Дж. Вейном в 1971 г. После этого исследования работы, в которых изучалось влияние различных противовоспалительных и некоторых других лекарственных препаратов на синтез простагландинов, посыпались, как из рога изобилия. В результате выяснилось, что фактически все применяемые в настоящее время нестероидные противовоспалительные средства, такие, например, как ибупрофен, вольтарен, индометацин, напроксен, бутадиион, аспирин, анальгин, ингибируют простагландин H-синтазу.

Доктор Роберт на животной модели обнаружил, что при пероральном приеме или инъекциях простагландинов типа E может угнетаться желудочная секреция. В связи с этим были проведены многочисленные исследования по излечению язв с помощью простагландинов.

Другим важным свойством, которое он обнаружил, это «цитопротекция». Если крысам применять длительно аспирин или индометацин в больших дозах, то это приводит к появлению эрозий и/или кровотечения, и животные погибают. Но если за 30 минут ввести меньше микрограмма 16,16-диметил PG E₂, слизистая остается защищенной.

Учение о простагландинах в настоящее время повлияло на все области медицины как в теоретическом, так и в практическом плане. Многочисленные исследования показали, что от степени подготовленности организма женщины к родам зависит эффективность родовой деятельности. Простагландины, которые являются важным звеном в гормонально-ферментной системе, играют большую роль в подготовке матки к родам.

С целью достижения оптимальной биологической готовности к родам, особенно в случаях осложнённой родовой деятельности (первичная и вторичная слабость родовой деятельности) и отсутствии родовой деятельности при перенесённой беременности и при дородовом разрыве плодных оболочек, начиная с 70-х годов XX века и в современном акушерстве успешно применяют многочисленные препараты и синтетические аналоги простагландинов F2 α (ранее), E1 и E2 - в настоящее время.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время актуальной проблемой в современном акушерстве является ведение родов с осложнённым течением беременности, особенно при отягощённом акушерском и соматическом анамнезе [4-6]. За последние годы проблема простагландинов интенсивно разрабатывается; был сделан ряд новых крупных открытий. Учение о простагландинах в настоящее время повлияло на все области медицины как в теоретическом, так и в практическом плане. Многочисленные исследования показали, что от степени подготовленности организма женщины к родам зависит эффективность родовой деятельности. Простагландины, которые являются важным звеном в гормонально-ферментной системе, играют большую роль в подготовке матки к родам. Индукция и самоускоряющийся механизм родов является завершением данного процесса. Начало родов при отсутствии биологической готовности к ним, недостаточность простагландинового фона, носят затяжной характер, что в 50% случаев осложняется аномалиями родовой деятельности и несвоевременным излитием околоплодных вод.

В настоящее время незрелость шейки матки встречается у каждой пятой роженицы, травматические повреждения неподготовленной (несозревшей) шейки матки отмечаются у каждой четвёртой, что и является одним из показаний для проведения родоиндукции.

Согласно современным представлениям, простагландины (prostaglandina; от лат. prostata – предстательная железа, и glandula – железа; син. простатогландины, PG) – группа биологически активных соединений, относящихся к ненасыщенным жирным кислотам, вырабатываемым клетками различных органов и тканей (практически всеми, за исключением эритроцитов).

В зависимости от строения цикла и характера боковых цепей простагландины подразделяются на несколько типов, обозначаемых буквами: А, В, С, D, E, F, H, I, J.

Внутри типа простагландины делятся на 1-ю, 2-ю и 3-ю серии, в зависимости от числа двойных связей в боковых цепях молекулы, и обозначаются индексами: E1, E2, F2, D1, H2 и т. д. Период полувыведения естественных PG, продуцируемых в матке, составляет лишь несколько минут. Почки, печень, желудочно-кишечный тракт и лёгкие содержат ферменты, разрушающие PG.

Синтез простагландинов регулируется гормонами эстрадиолом и прогестероном, а также катехоламинами. Механизм действия простагландинов основывается на взаимодействии с цитоплазматическими рецепторами (по паракринному или аутокринному механизмам), некоторые могут индуцировать перенос катионов через биологические мембраны, изменяя физиологическое состояние клетки.

Так, для PGE2 существует четыре подтипа рецепторов: EP-1, EP-2, EP-3 и EP-4, которые локализованы соответственно в мозгу, гладких мышцах, макрофагах и тромбоцитах, почках.

Для PGF2 α существуют рецепторы FP, находящиеся в матке, дыхательных путях, гладких мышцах. Помимо этого, PGE2 и PGF2 α оказывают блокирующее влияние на β -адренорецепторы.

Действие PGF2 α направлено на активацию фосфолипазы C, приводящей к гидролизу фосфоинозитидов и мобилизации внутриклеточного Ca²⁺. Кроме этого, PGF2 α из межклеточного пространства индуцирует поступление Ca²⁺ в клетку. Уровень Ca²⁺ в клетке увеличивается, начинается стимуляция сокращения мышц, что важно для поддержания сокращений матки при родах.

Основными представителями простагландиновых препаратов и их синтетических аналогов в современном акушерстве являются мизопростол (препарат простагландина E1) и динопростон (препарат простагландина E2) (рис.12, 13).

Применение простагландинов возможно для возбуждения и стимуляции сократительной деятельности матки [4].



Рис. 12. Лекарственные препараты, содержащие простагландины



Рис. 13. Лекарственные препараты, содержащие простагландины

Родовозбуждение при незрелой шейке матки связано с повышенной частотой различных осложнений как для матери (затяжные роды, аномалии родовой деятельности), так и для плода (внутриутробная гипоксия плода). В качестве эффективных средств для достижения оптимальной биологической готовности и подготовки шейки матки к родам в короткие сроки, в клинической практике используются препараты простагландинов E [4-6].

В прогнозе успешности индукции родов состояние шейки матки является одним из главных показателей. М.Л. Тесакова и соавт. на основании многочисленных исследований дали оценку эффективности различных методов родоиндукции и провели анализ частоты развития осложнений индуцированных и спонтанных родов в сравнительном аспекте [5]. Авторы впервые предложили исследовать уровни провоспалительных (ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в цервикальном секрете женщин для оценки эффективности родоиндукции.

Мизопростол – синтетический аналог простагландина E1, синтезированный в 1993 г., был запатентован как средство профилактики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Применение мизопростола в акушерстве обнаружено случайно. При назначении мизопростола для лечения пептических язв у беременных стали отмечаться угроза и прерывание беременности в различных её сроках.

Мизопростол для индукции родов рекомендуют использовать орально или сублингвально. Действие начинается через 30 мин и продолжается не менее 3-6 ч.

Основными способами введения простагландинов является внутривенный. Вводят их также интравагинально (специальная форма выпуска в виде вагинального геля в одноразовых шприцах по 3 мл – в задний свод влагалища) и интрацервикально (рис.13).

Способ введения и дозу выбирают в зависимости от показаний и индивидуальной переносимости. Следует учитывать, что при приёме простагландинов, вследствие их политропного действия практически на все органы и ткани, вероятны различные побочные явления, которые лимитируют их использование. Они могут вызывать тошноту, рвоту, диарею, тахикардию, гипертонию, бронхоспазм, аллергические реакции, лихорадку. При внутривенном введении возможно местное раздражение вен (флебиты), эритема в месте инъекции.

Препараты простагландинов противопоказаны беременным с рубцом на матке, при анатомически и клинически узком тазе, язвенном колите, сердечной недостаточности, при тяжёлых заболеваниях почек, печени, лёгких, кроветворной системы, при склонности к бронхоспазму, глаукоме (в связи с возможным повышением внутриглазного давления), при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза, трудных и/или травматических родах в анамнезе, а также, если имелось шесть или более доношенных беременностей в анамнезе, кровянистых выделениях из половых органов невыясненной этиологии в анамнезе, аномалиях положения плода, предшествовавшем дистрессе плода.

Таким образом, препараты простагландинов E1, E2 и F2 α являются современными высокоэффективными средствами для индукции (программирования) родов на любом сроке беременности, использование которых сопряжено с объективным риском для здоровья женщины и плода, что требует тщательного наблюдения за их состоянием для своевременной оценки и оказания помощи [6].

Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм.

В 1909 году Генри Дейл обнаружил, что экстракты задней доли гипофиза человека способны сокращать матку беременной кошки. Фактору, который содержался в экстракте и вызывал утеростимулирующий эффект, было дано название окситоцин (от греч. $\omega\kappa\upsilon\zeta$ тоκοξ – «быстрое рождение»).

В 1953 году американский биохимик Винсент Дю Виньо определил аминокислотную последовательность окситоцина и вскоре после этого осуществил его синтез, за что получил **Нобелевскую премию по химии**.

В настоящее время окситоцин рассматривается как гормон и нейромедиатор, способствующий сохранению биологического вида. Окситоцин является пептидом, состоящим из 9 аминокислотных остатков со следующей последовательностью: цистеин-тирозин-изолейцин-глутамин-аспарагин-цистеин-пролин-лейцин-глицинамид (CysTyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂).

Молекулярная масса окситоцина – 1007 Да. Окситоцин по структуре похож на вазопрессин, играющий ключевую роль в регуляции реабсорбции воды в почках. Различия заключаются в том, что в вазопрессине в положении 3 вместо изолейцина находится фенилаланин, а в положении 8 вместо лейцина – либо аргинин, как у большинства млекопитающих, либо лизин, как у свиней. Поэтому вазопрессин называют аргинин-вазопрессином или лизин-вазопрессином. Общеизвестно, что основным местом продукции окситоцина у всех млекопитающих являются крупноклеточные (магноцеллюлярные) нейроны паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, где и экспрессируется ген окситоцина. Из этих нейронов окситоцин аксональным транспортом доставляется в нейрогипофиз, где хранится в везикулах аксонов (в тельцах Геринга), 272 из которых он выделяется через аксовазальные синапсы в капилляры нейрогипофиза, а затем поступает в общий кровоток (рис.14).

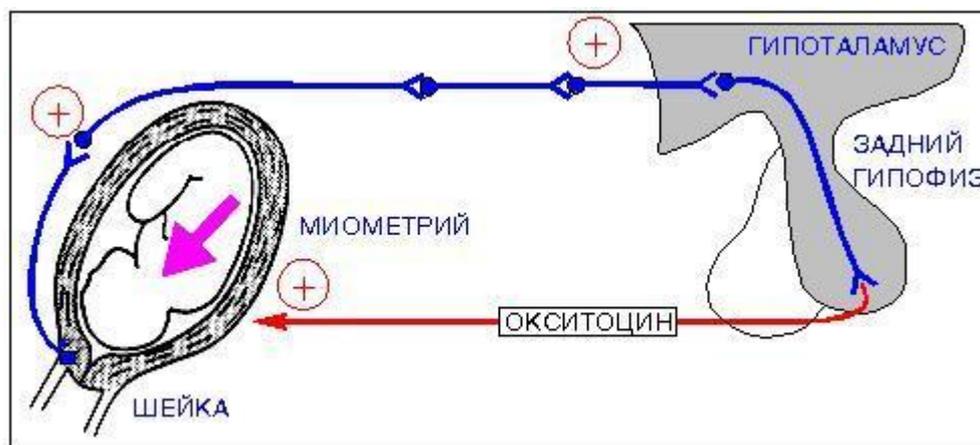


Рис.14 Синтез окситоцина

Помимо аксонального транспорта, окситоцин через дендриты окситоцинпродуцирующих нейронов попадает к другим нейронам ЦНС, в т. ч. к нейронам миндалевидного комплекса, прилежащего ядра перегородки (*nucleus accumbens*), эпифиза и других областей мозга.

Окситоцин также секретируется нейронами миндалевидного комплекса, перегородки, ствола мозга, в т. ч. нейронами дыхательного центра и спинальных ганглиев.

Окситоцин выделяется в ответ на множество стимулов, в т. ч. при растяжении шейки матки во время родов, при стимуляции сосков молочной железы в процессе грудного вскармливания, при механическом или электрическом раздражении сосков молочных желез, при половом возбуждении, при стрессах. Выделению окситоцина в ЦНС способствуют эстрадиол, серотонин (при активации 5-HT_{1A}-рецепторов), а также наркотик «экстази», или 3,4-метилендиоксиметамфетамин (MDMA), изучение механизма действия которого повысило интерес к окситоцину как медиатору «социального мозга».

Окситоцин синтезируется в различных тканях и образованиях, в т. ч. в матке, яичниках, плаценте, амнионе, желтом теле, семенниках, придатках яичка, предстательной железе. Так, по данным R. Chibbar et al., окситоцин синтезируется во время беременности в амнионе, хорионе, децидуальной оболочке и плаценте. При этом уровень продукции окситоцина был самым высоким в децидуальной оболочке, значительно меньше – в хорионе и амнионе и крайне низким – в плаценте. Эстрадиол стимулирует синтез мРНК окситоцина в этих тканях во время их инкубации в условиях *in vitro*.

По данным A. Blanks et al., синтез окситоцина происходит в децидуальной ткани, в амнионе и хорионе у женщин перед родами, причем в области дна матки выше, чем в нижнем ее сегменте. Сообщается, что в условиях внутриутробной инфекции, которая, как известно, является ведущей причиной преждевременных родов, децидуальная оболочка служит основным источником производства цитокинов, например IL-1β, которые, в свою очередь, повышают продукцию простагландинов и окситоцина в децидуальных клетках и тем самым индуцируют срочные или преждевременные роды. Это обстоятельство объясняет низкую эффективность атозибана как антагониста окситоциновых рецепторов в условиях внутриутробной инфекции. В целом считается, что образующийся в миометрии и клетках плодных оболочек окситоцин паракринно достигает с амниотической жидкостью миометрия и тем самым повышает сократительную деятельность матки.

В метаболизме окситоцина играет важную роль содержащаяся в крови окситоциназа, которая предназначена для быстрого разрушения окситоцина путем разрыва связи между цистеином и тирозином. От разрушающего действия окситоциназы окситоцин защищает белок-носитель нейрофизин I, кодируемый одним из экзонов гена окситоцина. У беременных женщин окситоциназа вырабатывается плацентой. Активность фермента при беременности прогрессивно возрастает, а накануне и во время родов – снижается, что расценивается как доказательство участия окситоцина в индукции и поддержании родовой деятельности. Окситоциназа обнаружена и в околоплодных водах, где ее активность при беременности возрастает, а перед родами снижается. Активность окситоциназы может уменьшаться под влиянием простагландинов ПГF2 α и ПGE2, индометацина, гипертонического раствора хлористого натрия, мочевины. Период полувыведения окситоцина, по разным расчетам, составляет 3-6 или 10-15 мин. Это обстоятельство существенно ограничивает возможности применения окситоцина в клинической практике и заставляет проводить поиск аналогов окситоцина с более продолжительным периодом выведения из организма.

Стимуляция сокращения матки

Окситоцин оказывает свое влияние на тонус матки путем связывания с G протеин-связанными рецепторами. Рецепторы окситоцина расположены по всему организму, включая миометрий и эндометрий, сердечно-сосудистую систему и центральную нервную систему.

К концу беременности происходит резкое увеличение рецепторов окситоцина в матке. Утеротонический эффект окситоцина опосредуется двумя способами: стимуляцией рецепторов, ведущей к прямому сократительному эффекту в миометрии, и стимуляцией выработки простагландина PGF2 α в эндометрии. Подобно другим рецепторам, связанным с G-белком, рецепторы окситоцина подвергаются быстрой гомологичной десенсбилизации. Было показано, что это явление происходит как *in vitro*, так и *in vivo*, и имеет значительные клинические последствия, включающие реакцию матки на последующее введение окситоцина.

В малых концентрациях окситоцин увеличивает частоту и амплитуду сокращений матки, в больших концентрациях способствует повышению тонуса матки, учащению и усилению её сокращений.

Меры по профилактике гипо- и атонии матки в родах:

- Введение окситоцина 1 мл (5 МЕ) внутривенно медленно (в течение 1 -2 мин) или внутримышечно после рождения плода или окситоцин раствора 1 мл (5 ЕД) на 50 мл физиологического раствора внутривенно, используя дозатор, после рождения плода, возможно с помощью капельницы со скоростью 40 кап/мин (5 ЕД в 500 мл физиологического раствора) [7].

Меры по профилактике гипо- и атонии матки при кесаревом сечении:

- Введение окситоцина 1 мл (5 МЕ) внутривенно медленно (в течение 1 -2 мин) или внутримышечно после рождения плода или окситоцин раствора 1 мл (5 ЕД) на 50 мл физиологического раствора внутривенно, используя дозатор, после рождения плода, возможно с помощью капельницы со скоростью 40 кап/мин (5 ЕД в 500 мл физиологического раствора), или карбетоцина 1 мл внутривенно или внутримышечно сразу после рождения плода [7].

Профилактика гипо- и атонических маточных кровотечений карбетоцином показала более высокую эффективность, чем стандартное применение окситоцина [8].

Пабал (карбетоцин) (1-диамино-1-монокарба-[2-0- метилтирозин]-окситоцин) — агонист окситоцина длительного действия. Подобно окситоцину, пабал (карбетоцин) избирательно связывается с рецепторами окситоцина в гладкой мускулатуре матки, стимулирует ритмичные сокращения матки, увеличивает частоту схваток и повышает тонус маточной мускулатуры. При внутривенном введении период полувыведения этого препарата составляет около 40 мин, превышая аналогичный показатель у окситоцина в 4—10 раз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремление объяснить причины наступления родов возникло давно, с появления первых зачатков акушерства как науки.

На репродуктивное здоровье женщины оказывают влияние множество факторов. Сохранение и укрепление здоровья каждой женщины способствует зачатию и рождению здоровых детей, является гарантией безопасности беременности и родов [9].

Морфологическая, физиологическая, биохимическая и биофизическая сущность изменений в миометрии заключается в том, чтобы обеспечить сократительную деятельность матки и осуществить рождение плода.

Несомненно, что важное место отводится гормональной, нервной регуляции родовой деятельности. Инициация родов принадлежит плоду.

Вегетативная регуляция сокращений матки в родах осуществляется через медиаторы, главными из которых являются ацетилхолин и норадреналин. Действие ацетилхолина и норадреналина в родах на матку суммируется (Сидорова И.С., 2006) [10].

Однако механизмы нарушения сократительной деятельности матки, особенно патогенез её дисфункции, остаются окончательно неустановленными. Выяснение механизмов формирования нарушения сократительной деятельности матки в родах позволит предупредить развитие грозных осложнений со стороны матери, плода и новорожденного.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. В чем заключается биомеханизм родовой схватки и процесс раскрытия шейки матки согласно проведенным исследованиям Г. А. Савицкого?

- 1) теория «тройного нисходящего градиента»
- 2) раскрытие шейки матки в родах является следствием силового депонирования крови в сосудистые лакуны шейки матки

2. Дать обоснование теории раскрытия шейки матки в родах Воскресенского С.Л.

1) при физиологическом течении родов биомеханика раскрытия шейки матки и продвижения плода по родовому каналу есть интегральное производное взаимодействия двух механизмов – миометрального и гемодинамического. При этом сокращающееся тело матки выполняет роль гидравлического насоса, накачивающего кровь в шейку матки.

2) процесс «созревания» шейки матки представляет собой сложный каскад с включением разрушающих ферментов и изменений в синтезе экстраклеточных матричных протеинов и гликопротеинов.

3. Назовите место синтеза простагландинов в беременной матке

- 1) амнион
- 2) хорион
- 3) децидуальная оболочка

4. Назовите источник образования простагландинов в организме

- 1) арахидоновая кислота
- 2) фосфолипаза A2

5. Назовите точку приложения действия окситоцина

- 1) возбуждение α_1 - адренорецепторов
- 2) угнетение α_1 - адренорецепторов
- 3) угнетение β - адренорецепторов

6. Структурами, непосредственно образующими синапс, являются

- 1) пресинаптическая мембрана
- 2) синаптическая щель
- 3) постсинаптическая мембрана (являющаяся частью миоцита)

7. Верно ли утверждение: все отделы матки (тело, нижний сегмент) имеют двойную вегетативную иннервацию

- 1) верно
- 2) неверно

8. Верно ли утверждение: амниотомия при доношенной беременности в пределах 5 минут ведет к повышению концентрации PgFM как в околоплодных водах, так и в плазме периферической крови

- 1) верно
- 2) неверно

9. Перечислить основные представители простагландиновых препаратов и их синтетических аналогов в современном акушерстве

- 1) мизопропростол (препарат простагландина E1)
- 2) динопростон (препарат простагландина E2)

10. Возможно ли применение карбетоцина для профилактики гипотонии матки при самопроизвольных родах согласно клиническому протоколу МЗ РБ «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» №17 от 2018 г.

- 1) да
- 2) нет

Ответы на вопросы

1. 2)
2. 1)
3. 1)2)3)
4. 1)
5. 1)
6. 1)2)3)
7. 1)
8. 1)
9. 1)2)
10. 2)

Задача №1

Первородящая 17-ти лет поступила через 4 часа от начала родовой деятельности. Беременность доношенная. Воды не отходили. При поступлении АД 180/100 мм рт.ст. Отеки на нижних конечностях, в моче 3г

белка. Роженица внезапно побледнела, появились жалобы на «распирающие» боли в животе. Предлежащая часть плода не определяется. Сердцебиение плода глухое, 90 ударов в 1 минуту, аритмичное. Матка напряжена, ассиметричной формы за счет увеличения левого угла матки. Пульс 100 ударов в 1 минуту, мягкий, слабого наполнения. Кровотечения нет. При влагалищном исследовании: раскрытие зева на 5 см, плодный пузырь резко напряжен. Предлежащая часть не определяется.

Вопросы и задания к задаче № 1:

1. Какой способ родоразрешения должен быть выбран в соответствии с установленным диагнозом?

Задача №2

Первобеременная 23 года поступила через 16 часов после начала родовой деятельности. Воды отошли за 2 часа до поступления. Беременность доношенная. Размеры таза: 25, 28, 31, 20. Положение плода продольное, II позиция. Головка в полости малого таза. Сердцебиение плода справа ниже пупка, 160 ударов в 1 минуту, аритмичное. По КТГ монотонный базальный ритм. Влагалищное исследование: раскрытие маточного зева полное, плодного пузыря нет. Головка в полости малого таза. Стреловидный шов в левом косом размере, малый родничок справа спереди.

Вопросы и задания к задаче № 2:

1. Предположите наиболее вероятный диагноз.
2. Обоснуйте поставленный Вами диагноз.
3. Какой способ родоразрешения должен быть выбран?
4. Какая операция, подготавливающая родовые пути должна быть проведена?

Задача №3

Первородящая 23 года. Беременность 1-я, доношенная. За 4 часа до поступления одновременно с началом схваток отошли околоплодные воды. Схватки регулярные, интенсивные. Т- 36,5, пульс – 80 ударов в 1 минуту, удовлетворительного наполнения. Размеры таза: 25-26-31-18 см. Положение плода продольное, I позиция. Головка прижата ко входу в таз. Сердцебиение плода 90 ударов в 1 минуту, аритмичное. По КТГ глубокие децелерации. Влагалищное исследование: шейка сглажена, раскрытие зева 4 см, плодного пузыря нет. Во влагалище клубок пульсирующей пуповины, которая

определяется справа от головки. Головка прижата ко входу в таз. Диагональная конъюгата – 10 см.

Вопросы и задания к задаче № 3:

1. Предположите наиболее вероятный диагноз.
2. Обоснуйте поставленный Вами диагноз.
3. Какой способ родоразрешения должен быть выбран?

Задача №4

Беременная 40 лет доставлена машиной скорой помощи в роддом с жалобами на кровянистые выделения в значительном количестве, начавшиеся сегодня впервые. Одновременно с кровотечением, 4 часа тому назад начались регулярные, средней интенсивности схватки. Беременность 7-я, доношенная. Из анамнеза: из 6 предыдущих беременностей было 4 родов, протекавших без осложнений и 2 самопроизвольных аборта. Последняя беременность – аборт 3 года тому назад. Один ребенок жив, остальные умерли в раннем детстве. Объективно: умеренно выраженная бледность кожных покровов и видимых слизистых, Т – 36,5, пульс – 100 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения. Отеков нет, АД 110/60. Положение плода продольное, 1 позиция. Предлежащая головка подвижна над входом в таз. Сердцебиение плода отчетливое 122 удара в минуту, ритмичное. Влагалищное исследование: влагалище емкое. Шейка укорочена, шеечный канал пропускает 2 пальца. Плодный пузырь цел. Справа и спереди прощупывается край плаценты. Головка подвижна над входом в таз. Мыс не достигается. Деформации таза нет. Кровотечение обильное.

Вопросы и задания к задаче № 4:

1. Предположите наиболее вероятный диагноз.
2. Обоснуйте поставленный Вами диагноз.
3. Какой способ родоразрешения должен быть выбран?

Задача №5

Первородящая 30 лет. Беременность 1-я, доношенная. За 4 часа до поступления одновременно с началом схваток отошли околоплодные воды. Схватки регулярные, интенсивные. Т- 36,5, пульс – 80 ударов в 1 минуту, удовлетворительного наполнения. Размеры таза: 25-26-31-19 см. Положение плода продольное, I позиция. Головка прижата ко входу в таз. Сердцебиение плода 90 ударов в 1 минуту, аритмичное. Влагалищное исследование: шейка сглажена, раскрытие зева 4 см, плодного пузыря нет. Во влагалище клубок

пульсирующей пуповины, которая определяется справа от головки. Головка прижата ко входу в таз. Диагональная конъюгата – 10 см.

Вопросы и задания к задаче № 5:

1. Предположите наиболее вероятный диагноз.
2. Обоснуйте поставленный Вами диагноз.
3. Какой способ родоразрешения должен быть выбран?

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Верес, И.А. Гипотонический послеродовой эндометрит: обоснование, диагностика / И.А. Верес // Медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 60-63.
2. Бергстрем, С. Лауреаты Нобелевской премии 1982 года по медицине / Бергстрем С., Самуэльсон Б., Вейн Дж. // Природа. – 1983. – № 1. – С. 96.
3. Абрамченко, В.В. Применение простагландинов в акушерской практике / В.В. Аб-рамченко, С.Р Абрамян - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://www.critical.ru/conftexts/2005/akusherstvo/art3_ak_2005.htm.
4. Малевич, Ю.К. Применение простагландинов для индукции родов : методические рекомендации / Ю.К. Малевич, В.А. Шостак. – Минск : Доктор Дизайн, 2009. – 32 с.
5. Воскресенский, С.Л. Характеристика различных методов индукции родов / С.Л. Воскресенский, М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, Е.В. Мельник, Е.В. Шилкина // Охрана материнства и детства. – 2012. – № 1 (19). – С. 29-35.
6. Метод медицинской профилактики осложнений в виде дискоординации родовой деятельности и дистресса плода после преиндукции и индукции родов у женщин с акушерской и экстрагенитальной патологией : Инструкция по применению, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 05.11.2021, рег. № 104-1021 / С.А. Васильев, О.А. Пересада, И.В. Курлович, Т.П. Ващилина, С.А. Виктор. – Минск, 2021.
7. Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» [Электронный ресурс] : Постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 19 февр. 2018 г.. № 17 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833049p>. – Дата доступа: 03.01.2022.
8. Баев, О.Р. Применение карбетоцина для профилактики послеродовых кровотечений / О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 101-105.
9. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей. — М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 680 с.
10. Сидорова, И. С. Руководство по акушерству / И.С. Сидорова, В.И. Кулаков, И. О. Макаров. – Минск : Медицина, 2006. – 1030 с.

Учебное издание

Верес Ирина Анатольевна
Пересада Ольга Анатольевна
Иванишкина-Кудина О.Л.,
Котова Галина Сергеевна
Зновец Татьяна Владимировна
Сокол Владислав Петрович

РЕГУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 23.11.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Time New Roman»/

Печ. л. 2,56. Уч.- изд. л. 2,41. Тираж 100 экз. Заказ 18.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра акушерства и гинекологии

РЕГУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Минск, БелМАПО

2022

