

© Т. У. Кузьминых, М. А. Петросян

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИГЕСТАГЕНОВ НА СРОКИ НАСТУПЛЕНИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КРЫС И ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА

УДК: 618.4-085-092.9

■ В экспериментальных условиях в опытах *in vivo* на беременных самках крыс проведена сравнительная оценка влияния различных синтетических антигестагенов (мифегина, мифепристона, мифолиана, пенкрофтона, мифепрекса) на сроки наступления родовой деятельности, а также оценка влияния указанных препаратов на развитие потомства в постнатальный период (14 дней после родов). Установлено, что синтетические антигестагены при двукратном введении крысам с интервалом 4 часа на 21-й день беременности в дозах 10 и 25 мг/жив. индуцируют раннее наступление родовой деятельности (22-й день) по сравнению с контрольной группой (23-й день). Не выявлено каких-либо значительных различий в физическом развитии и формировании сенсорно-двигательных рефлексов новорожденных животных в подопытных и контрольной группах.

■ **Ключевые слова:** антигестагены; родовая деятельность; постнатальное развитие; крысы.

Введение

В последнее время особое внимание уделяется проблеме абдоминального родоразрешения и внедрению новых технологий с целью уменьшения этого показателя. В структуре причин экстренного абдоминального родоразрешения одно из первых мест занимают аномалии родовой деятельности. Частота этой патологии напрямую связана с показателями биологической готовности к родам, которая в свою очередь может быть определена степенью зрелости шейки матки в конце беременности. Попытки родовозбуждения при незрелой шейке матки оказываются, как правило, безуспешными и нередко осложняются аномалиями родовой деятельности или принимают затяжной характер [1, 2].

Несвоевременному созреванию шейки матки соответствует ряд биологических процессов. При этом раннее созревание шейки матки приводит к преждевременным родам, а незрелая шейка матки при доношенной беременности — к дисфункции миометрия. В обеспечении как всего гестационного процесса, так и родов особая роль принадлежит стероидам плаценты — прогестерону и эстрогенам, которые непосредственно влияют на возбуждение или торможение схватки, но воздействуют опосредованно, через контроль за развитием промежуточных соединений, клеточных рецепторов, за синтезом сократительных белков, липидов, входящих в мембрану миоцита и предшественников простагландинов [5].

Как известно, эффективность подготовки к родам зависит от двух принципиальных факторов: готовности организма беременной к родам и методики родовозбуждения. Существующий комплексный подход к подготовке мягких родовых путей, включающий спазмолитики, эстрогены, витамины, ферменты, недостаточно эффективен и на современном этапе уже не может удовлетворять акушеров-гинекологов. Следует отметить, что в зарубежных клиниках подготовка шейки матки к родам эстрогенами уже не проводится [3, 6, 7, 11].

Все более широкое применение находят в акушерстве простагландины группы E, различные способы их введения. Установлено, что у пациенток, которым проводилась операция кесарева сечения в связи с отсутствием родовой деятельности, содержание простагландинов E и F в околоплодных водах было ниже, чем у женщин, которые родоразрешались через естественные родовые пути. Эти данные свидетельствуют о значении простагландинов для наступления родовой деятельности и их основной роли в созревании шейки матки [2, 5, 8, 10].

Одним из перспективных путей медикаментозной подготовки к родам является использование антагонистов прогестерона — антигестагенов. Известно, что прогестерон предотвращает развитие генерализованных сокращений матки при беремен-

ности, блокируя синтез белков межклеточных соединений. В родах действие прогестерона компенсируется выработкой эндогенных антигестагенов. Синтетические антигестагены стимулируют освобождение интерлейкина-8 в хориоцидуальных клетках, повышая чувствительность миометрия к простагландинам, устраняют угнетающее действие прогестерона на синтез основного белка межклеточных контактов, рецепторы окситоцина и простагландинов и способствуют преобразованию разрозненных сокращений утероиоцитов в генерализованные эффективные сокращения. По данным разных авторов, антигестагены резко увеличивают сократительную активность матки, усиливают безболезненное расширение шейки матки за счет ее одновременного укорочения и размягчения [1, 4, 9].

Несмотря на значительные и постоянные научные изыскания в современном акушерстве, проблема подготовки к родам, поиск безопасного, быстрого и эффективного средства для достижения этой цели остаются актуальными.

Цель исследования

Экспериментальное изучение влияния антигестагенов (мифегина, мифепристона, мифолиана, пенкрофтона, мифепрекса) на сроки наступления родовой деятельности крыс, а также оценка влияния указанных препаратов на развитие потомства в постнатальный период (14 дней после родов).

Материалы и методы

Опыты проводились в лаборатории фармакологии ГУ НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН на 65 половозрелых самках крыс линии «Вистар» массой 180–200 г. Самцы крыс (25 шт.) той же линии массой 200–230 г использовались для покрытия. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» РАМН и содержались в регламентированных условиях вивария ГУ НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН на сбалансированном рационе при свободном доступе к пище и воде. Самок, прошедших карантин, подсаживали к самцам для покрытия из расчета — 2 самца на 3-х самок. Ежедневно в утренние часы 09.00–11.00 проводили цитологический анализ влагалищных мазков. День обнаружения сперматозоидов в мазке считали первым днем беременности. Покрытых самок отсаживали в отдельные клетки и продолжали наблюдение за картиной влагалищных мазков (14 дней) с целью подтверждения наступления беременности.

Проведено две серии опытов, в каждой из которых испытуемые препараты — антигестагены вводили в разных дозировках — 10 мг/жив и 25 мг/жив.

В каждой серии опытов было сформировано 6 рандомизированных групп животных, одна из которых — контрольная, остальные — подопытные:

1. Подопытная группа — мифегин.
2. Подопытная группа — мифепристон.
3. Подопытная группа — мифолиан.
4. Подопытная группа — пенкрофтон.
5. Подопытная группа — мифепрекс.
6. Контрольная группа.

Каждая группа состояла из 9–13 беременных крыс. Испытуемые антигестагены вводили животным подопытных групп на 21-й день беременности внутривенно в объеме 0,3 мл с использованием зонда двукратно в одно и то же время суток с интервалом в 4 часа. В те же сроки беременности контрольная группа получала растворитель (дистиллированная вода) в эквивалентном объеме. В течение последующих суток за самками крыс проводили наблюдение. У каждой беременной самки фиксировали сроки наступления родов (день и время), определяли размер помета, гибель новорожденных. При оценке состояния потомства было обследовано 479 новорожденных животных. Оценка состояния потомства проводили после рождения, но не раньше чем через 24 часа, по следующим показателям: летальность в помете, масса тела, общее физическое состояние новорожденных (дыхательная активность, состояние кожного покрова, мышечный тонус).

Для определения влияния испытуемых препаратов на лактацию и развитие потомства в постнатальный период использовали следующие параметры: динамику массы тела, постнатальную гибель, физическое развитие потомства, становление двигательной активности и формирование сенсорно-двигательных рефлексов. Динамику массы тела и постнатальную гибель новорожденных животных определяли на 4-й, 7-й и 14-й день после родов.

Для оценки физического развития потомства крысят ежедневно осматривали и регистрировали по дням: отлипание ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов и открытие глаз.

Скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания изучали по следующим показателям: переворачивание на плоскости, отрицательный геотаксис, избегание обрыва, поднимание головы. Наблюдение за развитием потомства продолжалось в течение 14-ти дней постнатального периода.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0).

Таблица 1

Динамика массы тела потомства крыс, получавших антигестагены в дозе 25 мг/жив., в период наблюдения с 1 по 14 день после рождения

Препарат	Кол-во животных в группе, шт.	Средний размер помета, шт.	Всего в помете		Масса тела при рождении, г	Гибель крысят, шт., %		Масса тела крысят, г Динамика массы тела, %		
			живых	мертвых		на 4-й день	на 14-й день	на 4-й день	на 7-й день	на 14-й день
Контроль	7	6,7±1,4	47	0	6,7±0,5	3 6,4%	1 2,3%	10,2±1,62 52%	15,35±2,14 128,4%	28,9±2,65 330%
Мифегин	5	9±0	18	0	5,6±0,2*	0	0	8,4±0,60 48,7%	14,3±0,81 153,1%	26,9±3,2 376%
Мифепристон	5	7,8±1,7	39	0	5,5±0,3*	12 30,8%	0	8,3±0,53 51,4%	13,5±0,85 146,8%	27,8±1,03 408,2%
Мифолиан	5	8,5±0,5	17	0	5,6±0,2*	4 23,5%	0	7,6±0,70 35,8%	12,3±1,25 118,8%	27,1±4,31 383,9%
Мифепрекс	3	6±2,6	18	7	5,5±0,5*	2 11,1%	0	8,1±0,62 47,0%	15,8±1,34 186,8%	24,4±3,2 343,2%
Пенкрофтон	4	8,75±1,2	35	0	5,2±0,3*	7 20%	0	7,3±0,73 40,1%	11,5±0,89 120,3%	27,5±2,62 428%

* — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 2

Наблюдение за физическим развитием потомства крыс, получавших антигестагены в дозе 25 мг/жив., в период наблюдения с 1 по 14 день после рождения

Препарат	Кол-во животных в группе, шт.	Кол-во крысят, шт.	Отлипание ушной раковины, день	Появление первичного волосяного покрова, день	Прорезывание резцов, день	Открытие глаз, день
Контроль	7	47	3,7±0,9	4,4±0,5	9,9±0,7	17,0±0,5
Мифегин	5	45	4±0,0	5,0±0,0	11,0±0,0	18,5±0,7
Мифолиан	5	42	4,3±0,6	5,0±0,0	11,3±0,6	18,0±0,3
Мифепристон	5	39	4,0±0,0	5,0±0,0	11,7±1,0	18,0±0,0
Пенкрофтон	4	35	4,0±0,0	5,0±0,0	12,1±0,6*	18,3±0,6
Мифепрекс	3	11	4,3±0,6	5,0±0,0	12,0±0,0*	18,3±0,6

* — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Результаты и их обсуждение

Было установлено, что двукратное введение антигестагенов (мифегина, мифепристона, мифолиана, пенкрофтона, мифепрекса) в дозе 25 мг на животное на 21-й день беременности приводило к более раннему наступлению родов (на 22-й день до 10 часов) во всех подопытных группах, тогда как роды в контрольной группе животных происходили на 23 день беременности.

Средняя масса новорожденных при рождении во всех подопытных группах не различалась, однако была меньше, чем в контрольной, что объясняется преждевременным наступлением родов у этих самок (табл. 1). Обследование новорожденных животных выявило гибель в группе, получавшей препарат мифепрекс (табл. 1). В остальных группах летальности не было. Физическое состояние новорожденных подопытных групп соответствовало контролю.

Изучение постнатального развития потомства показало, что в течение всего периода наблюдений за новорожденными (14 дней) динамика массы тела во всех подопытных группах имела положительный характер. Масса тела новорожденных к 14-му дню сравнивалась с показателями контрольной группы, кроме того общий прирост массы тела во всех подопытных группах заметно превышал контроль (табл. 1).

На 4-й день наблюдений во всех подопытных группах, кроме группы, получавшей мифегин, была отмечена значительная гибель крысят. С 5-го дня гибели в пометах не наблюдалось.

Показатели физического развития, а также скорость формирования сенсорно-двигательных рефлексов новорожденных во всех сравниваемых группах практически не отличались (табл. 2, 3). Однако, прорезывание резцов в группе животных, получавших пенкрофтон и мифепрекс, про-

Таблица 3

Скорость созревания некоторых сенсорно-двигательных рефлексов потомства крыс, получавших антигестагены в дозе 25 мг/жив., в период наблюдения с 1 по 14 день после рождения

Препарат	Кол-во жив. в группах, шт.	Кол-во крысят, шт.	Переворачивание на плоскости, день	Отрицательный геотаксис, день	Избегание обрыва, день	Поднимание головы, день
Контроль	7	47	3,0±0,6	5,0±0,0	6,3±0,8	8,0±1,4
Мифегин	5	45	4,0±0,0	5,0±0,0	6,0±0,0	9,0±0,0
Мифолиан	5	42	4,0±0,0	5,0±0,0	6,0±0,0	8,0±0,0
Мифепристон	5	39	4,0±0,5	5,0±0,0	6,0±0,0	8,0±0,0
Пенкрофтон	4	35	4,0±0,0	5,0±0,0	6,0±0,0	8,0±0,0
Мифепрекс	3	11	4,0±0,0	5,0±0,0	6,0±0,0	9,0±0,0

Таблица 4

Прирост массы тела потомства крыс, получавших антигестагены в дозе 10 мг/кг, в период наблюдения с 1 по 14 день после родов

Препарат	Кол-во животных в группе, шт.	Средний размер помета, шт.	Всего в помете		Масса тела при рождении, г	Гибель крысят, шт., %		Масса тела крысят, г Динамика массы тела, %		
			живых	мертвых		на 4-й день	на 14-й день	на 4-й день	на 7-й день	на 14-й день
Контроль	7	6,7±1,4	47	0	6,7±0,5	3 6,4%	1 2,3%	10,2±1,62 52%	15,35±2,14 128,4%	28,9±2,65 330%
Мифегин	4	6,5±3,2	26	2	5,5±0,6	1 3,9%	1 4%	7,2±1,1 30,9%	11,9±1,9 116,4%	25,3±3,5 360%
Мифепристон	7	9,9±0,7	62	1	5,5±0,2	6 9,7%	0	8,42±0,9 53,0%	13,6±1,6 147,3%	26,5±3,5 381,8%
Мифолиан	6	8±1,4	48	1	5,6±0,2	1 2,1%	0	9,7±1,4 73,2%	12,9±0,7 130,0%	25,6±1,46 357,1%
Мифепрекс	7	9,3±1,9	65	1	5,4±0,4	5 7,7%	0	7,6±0,45 40,7%	12,2±0,8 125,9%	24,0±3,7 344,4%
Пенкрофтон	6	8,6±2,0	52	1	5,3±0,2	8 15,4%	0	8,1±0,65 52,8%	13,1±1,2 147,2%	24,0±4,69 352,8%

исходило позже, чем в контрольной и других подопытных группах ($p < 0,05$).

Во второй серии опытов доза назначаемых антигестагенов была снижена до 10 мг на животное при сохранении условий эксперимента. При этом во всех опытных группах животных роды также происходили в более ранние сроки — на 22 день беременности, с 10 до 18 часов. В группах, получавших мифегин, мифепристон и пенкрофтон, начало родовой деятельности у большинства животных отмечалось с 9.00 до 12.00 часов (88,9%, 75% и 91,7%, соответственно), тогда как при введении мифепрекса лишь у половины животных (53,9%) роды проходили в этот временной промежуток, у остальных животных с задержкой на три часа. При назначении мифолиана у большинства животных (53,8%) роды были отсрочены и протекали с 12.00 до 15.00 (табл. 7).

Во всех подопытных группах летальность была минимальной и составила 1–2 новорожденных. Средняя масса тела при рождении во всех опытных группах не различалась и имела сходные значения с результатами в первой серии опытов (табл. 4).

Прирост массы тела подопытных новорожденных в течение всего периода наблюдений соответствовал контролю. Следует отметить, что в группах, получавших мифепристон, мифепрекс и пенкрофтон, на 4-й день наблюдений, так же как и в первой серии опытов, наблюдалась гибель новорожденных (9,7%, 7,7% и 15,4%, соответственно), однако в значительно меньшем количестве. В дальнейшем гибели в пометах не было.

Данные физического развития потомства подопытных животных представлены в таблице 5. Было отмечено, что прорезывание резцов и открытие глаз в группе животных, получавших пенкрофтон, мифолиан и мифепрекс, происходило позднее, чем в других подопытных группах ($p < 0,05$).

По скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов («переворачивание на плоскости» и «избегание обрыва») животные во всех сравниваемых группах развивались равномерно (табл. 6).

Заключение

Экспериментальные данные, полученные в настоящем исследовании на беременных крысах

Таблица 5

Наблюдение за физическим развитием потомства крыс, получавших антигестагены в дозе 10 мг/кг

Препарат	Кол-во животных в группе, шт.	Кол-во крысят, шт.	Отлипание ушной раковины, день	Появление первичного волосяного покрова, день	Прорезывание резцов, день	Открытие глаз, день
Контроль	7	47	3,7±0,9	4,4±0,5	9,9±0,7	17,0±0,5
Мифегин	4	24	4,5±0,6	4,5±0,6	11,7±0,6	18,3±0,5
Мифолиан	6	47	4,0±0,0	5,0±0,0	12,0±0,0*	19,0±0,05*
Мифепристон	7	61	5,0±0,0	5,0±0,0	10,0±0,5	18,0±0,0
Пенкрофтон	6	51	4,5±0,6	4,0±0,0	12,0±0,0*	19,0±0,0*
Мифепрекс	7	64	4,9±0,4	4,0±0,0	11,7±0,5*	19,0±0,0*

* — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 6

Скорость созревания некоторых сенсорно-двигательных рефлексов потомства крыс, получавших антигестагены в дозе 10 мг/жив.

Препарат	Кол-во жив. в группах, шт.	Кол-во крысят, шт.	Переворачивание на плоскости, день	Отрицательный геотаксис, день	Избегание обрыва, день	Поднимание головы, день
Контроль	7	47	3,5±0,6	5,0±0,0	6,3±0,8	8,0±1,4
Мифегин	4	24	4,0±0,0	5,0±0,0	6,0±0,0	8,0±0,0
Мифолиан	6	47	4,0±0,0	5,0±0,0	6,0±0,0	8,0±0,0
Мифепристон	7	61	4,0±0,0	5,0±0,0	6,0±0,0	8,0±0,0
Пенкрофтон	6	51	4,0±0,0	5,0±0,0	6,0±0,0	8,0±0,0
Мифепрекс	7	64	4,0±0,0	5,0±0,0	6,0±0,0	8,0±0,0

Таблица 7

Скорость созревания некоторых сенсорно-двигательных рефлексов потомства крыс, получавших антигестагены в дозе 10 мг/жив.

Препарат	Кол-во жив. в группе	День наступления родов	Время наступления родов		
			9.00–12.00	12.00–15.00	> 15.00
Контроль	13	23,1±0,79	92,3%	7,7%	—
Мифегин	9	22±0,0	88,9%	11,1%	—
Мифепристон	12	22±0,0	75%	25%	—
Мифолиан	11	22±0,0	38,5%	53,8%	7,7%
Мифепрекс	10	22±0,0	53,9%	46,1%	—
Пенкрофтон	10	22±0,0	91,7%	8,3%	—

в опытах *in vivo*, свидетельствуют о том, что все изученные антигестагены (мифегин, мифепристон, мифолиан, пенкрофтон, мифепрекс) при двукратном введении на 21-й день беременности как в дозе 25 мг/жив., так и 10 мг/жив. способны индуцировать более раннее (по сравнению с контролем) наступление родовой деятельности. Учитывая выраженную положительную динамику массы тела новорожденных животных на протяжении всего периода наблюдений, можно косвенно полагать, что изучаемые антигестагенные препараты, назначаемые в эксперименте с целью индукции родовой деятельности, не угнетают лактацию на ранних этапах постнатального развития. Следует отметить, что применение антигестагенов в уменьшенной дозе (10 мг/жив.) приводило к снижению гибели

ли новорожденных во всех сравниваемых группах. Изучение состояния потомства в постнатальный период не выявило каких-либо значительных различий в физическом развитии и формировании сенсорно-двигательных рефлексов у новорожденных в подопытных и контрольной группах.

Литература

1. Айламазян Э. К. Акушерство: учебник для медицинских вузов. — 6-е изд. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 528 с.
2. Абрамченко В. В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии. — М.: Мед ЭкспертПресс, 2003.
3. Влияние мифегина на сократительную деятельность миометрия *in vitro* при доношенной беременности / Га-спарян Н. Д. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — №3. — С. 12–14.

4. Корхов В. В., Тапильская Н. И. Гестагены в акушерско-гинекологической практике. — СПб.: СпецЛит, 2005. — 141 с.
5. Краснопольский В. И., Сергеев П. В., Гаспарян Н. Д. Новые пути фармакологической коррекции слабости родовой деятельности // Акуш. и гин. — 2002. — № 4. — С. 19–24.
6. Edwards M. S. Mifepristone: cervical ripening and induction of labor // Clin. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 39, N2. — P. 469–473.
7. Elliott C. L., Brennand J. E., Calder A. A. The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae // Obstetrics Gynecology. — 1998. — Vol. 92. — P. 804–809.
8. Gemzell-Danielsson K., Ostlund E. Termination of second trimester pregnancy with Mifepristone and Gemeprost // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2000. — Vol. 79. — P. 702–706.
9. Hart De R. M., Morehead M. S. Mifepristone // Ann. Pharmacother. — 2001. — Vol. 35. — P. 707–719.
10. Induction of Labor with Mifepristone — a Randomized, Double-Blind study Versus Placebo / Stenlund P. M. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1999. — Vol. 78, N9. — P. 793–798.
11. Mifepristone for Induction of Labor / Frydman R. [et al.] // Lancet. — 1991. — Vol. 337. — P. 488–489.

Статья представлена Е. В. Мозговой,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

THE COMPARISON OF DIFFERENT SYNTHETIC ANTIGESTAGENS INFLUENCE ON BEGINNING OF CONTRACTIVE ACTIVITY ON PREGNANT RATS AND POSTNATAL DEVELOPMENT OF THEIR OFFSPRING

Kuzminykh T. U., Petrosyan M. A.

■ **Summary:** The comparison of different synthetic antigestagens (mifepristone, mifepristin, mifepristin, mifepristin, mifepristin) on beginning of contractive activity on pregnant rats has been performed experimentally *in vivo* with further estimation of postnatal effects in rats offspring (14 days after delivery). It was established that synthetic antigestagens in doses 10 and 25 mg used twice in 4 hours on the 21 st day of pregnancy induced earlier labor (22 nd day) in comparison with control group (23 d day). Any significant physical development and reflex formation of newborn rats both in experimental and control groups.

■ **Key words:** antigestagens; contractive activity; rats; postnatal development.

■ Адреса авторов для переписки

Кузьминых Татьяна Ульяновна — к. м. н., старший научный сотрудник родильного отделения.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Петросян Мария Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник родильного отделения.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Kuzminykh Tatyana Ulyanovna — c. m. s., scientific collaborator.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Petrosyan Mariya Anatolyevna — c. m. s., scientific collaborator.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru