

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО
ЗДОРОВЬЯ**

Бобохонова М.М.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ИНДУКЦИИ РОДОВ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН
(Монография)**



Фергана-2023 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО
ЗДОРОВЬЯ

«УТВЕРЖДАЮ»

**Ректор Ферганского медицинского
института общественного здоровья,
д.м.н., профессор**

_____ **А.А.Сидиков**

« ____ » _____ 2023г.

Бобохонова М.М.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ИНДУКЦИИ РОДОВ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН
(Монография)

Фергана-2023 г.

**Работа выполнена в Ферганском медицинском институте
общественного здоровья**

Автор:

Бобохонова М.М. Ассистент кафедры «Народная медицина и фармакология» ассистент

Рецензенты:

Мамасаидов Ж.Т. Заведующий кафедрой «Народная медицина и фармакология» Ферганского медицинского института общественного здоровья, т.ф.д., доцент

Туйчиев И.К. Главный врач частной клиники «Иброхим табобат», т.ф.н.

В представленной на рецензию монографии рассматривается одна из наиболее важных проблем акушерства – применение индукции родов у первородящих женщин. Снижение материнской, перинатальной и детской заболеваемости и смертности в значительной мере определяется своевременным и правильным выбором метода родоразрешения, а иногда и родоразбуждения особенно первородящих женщин с различной акушерской ситуацией.

Исход первой беременности является интегрированным показателем, репродуктивного здоровья женщины. Неблагоприятный исход первой беременности ее осложненное течение определяют последующие роды и состояние репродуктивного здоровья и соматического здоровья родившимся детей и их репродуктивный потенциал.

Монография утверждена и разрешена к печати на Экспертном совете Ферганского медицинского института общественного здоровья протоколом № _____ от “ _____ ” _____ 2024 года.

Монография утверждена и разрешена к печати на Ученом совете Ферганского медицинского института общественного здоровья протоколом № _____ от “ _____ ” _____ 2024 года.

Секретарь

Экспертного совета ФМИОЗ, PhD:

А.Р. Мурадинова

ОГЛАВЛЕНИЕ

Аннотация	1
Список сокращений.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Современные аспекты практического применения индукции родов у первородящих женщин.....	14
1.2. Применение простагландинов в акушерской практике с целью родовозбуждения.....	18
1.3. Биологические свойства простагландинов.....	20
1.4. Синтез простагландинов и их биологическая рол.....	26
1.5. Простагландины в фармакологии.....	28
1.6. Классификация простагландинов.....	33
1.7. Механизм действие ПГ в акушерской практики.....	34
1.8. Методы подготовки беременных к родам.....	37
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов.....	39
2.2. Клиническая характеристика обследованных больных.....	40
2.3. Методы обследования.....	43
ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКЦИИ РОДОВ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН	
3.1 Анализ применения индукции родов у первородящих женщин групп	46
3.2. Характеристика обследованных женщин.....	48

3.3. Исход родов у первобеременных.....	55 /
3.4. Влияние гормональной подготовки к родам организма первобеременной на эффективность простагландина при родовозбуждении и индукции.	
Вывод к ш главе	
Заключение.....	61
Выводы.....	66
Практические рекомендации.....	66
Список	
литературы.....	67

Обзор литературы:

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ИНДУКЦИИ РОДОВ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН**

1.1 Особенности течение и исход первой беременности, как интегрированный показатель репродуктивного здоровья женщин и их детей.

Снижение материнской, перинатальной и детской заболеваемости и смертности в значительной мере определяется своевременным и правильным выбором метода родоразрешения а иногда и родоразбуждения особенно первородящих женщин с различной акушерской ситуацией.

В нашем регионе, где рождаемость остается все еще высокой показатели родов среди первородящих женщин имеет тенденцию к нарастанию.

Многие молодые девушки часто рано вступать в брак биологические неподготовленными к беременности и родами а часто наличие у них сопутствующих заболеваний ведёт к различным осложнениям в родах.

Исход первой беременности является интегрированным показателем, репродуктивного здоровья женщины. Неблагоприятный исход первой беременности ее осложненное течение определяют последующие роды и состояние репродуктивного здоровья и соматического здоровья родившимся детей и их репродуктивный потенциал.

Современное состояние репродуктивного здоровья характеризуется снижающим уровнем общего и репродуктивного здоровья подростков, отмечается высокая распространенность, соматической патологии заболеваний передаваемых половым путем, недоношиваемости, бесплодия акушерской и перинатальной патологии. Кроме этого наблюдается относительно низкий (около 30%) уровень нормальных родов и возрастающее число больных детей (30).

Изучение течения беременности и родов состояние здоровья / детей у первобеременных женщин представляет не только медицинскую но и социальную проблему.

Особенности течение первой беременности, ее исходы для матери и новорожденного большинство исследователей связывают в основном возрастом первобеременных женщин. Внимание привлекают две крайние возрастные группы женщин – юные и старшего возраста (5,8,26,34).

Частота осложненных родов у юных женщин, особенно за последние 10 лет возрастает частота кесарево сечения составила 25,6% и самым частым показанием (45,9%) явилось отсутствие эффекта от возбуждения при преждевременном излитии околоплодных вод, упорная слабость родовой деятельности имело место у 21,3 % рожениц.

Кесарево сечение следует относит к разряду сложных оперативных вмешательность с высокой частотой осложнений на всех этапах операции и в послеоперационном периоде. Несмотря на проведение операции кесарево сечения. В нижнем сегменте матки поперечным разрезом, усовершенствования ушивания с использованием синтетического шовного материала профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия, все еще остается высокой. Частота гнойно-воспалительных осложнений после операции кесарево сечения колеблется от 6,6 до 47,6%.

Обеспечения безопасности деторождения для здоровья женщины и ребенка всегда являюсь главной целью акушерской науки и практики.

Снижение материнской и перинатальной смертности в значительной степени определяется своевременным и правильным выбором метода родоразрешения и правильного беременности и родов.

В настоящее время уровень рождаемости поддерживается за счет первобеременных женщин.

Особенности течения первой беременности, родов состояние здоровья детей представляет не только медицинскую но и социальную проблему

так как у первобеременных частота осложнений во время беременности, в родах остается высокой особенно у юных и возрастных женщин.

Отмечается повышения удельного веса у первобеременных кесарева сечения, особенно в родах и его частота достигла в некоторых регионах 50,7 %.

Нарастание доли первобеременных в популяции родивших женщин, а также большое число осложнений беременности и родов, а также послеоперационных осложнений как у матери так и у новорожденных, диктует необходимость изучения целиообразности кесарева сечения у первобеременных женщин.

Перенесенное кесарева сечения иногда оказывает влияние на последующую детородную функцию женщины: у некоторых из них возникает бесплодие, невынашивание, нарушение менструального цикла, и может ограничить репродуктивную функцию женщин фертильного возраста. Расширение показаний к первому кесарева сечению способствует увеличению числа женщин с рубцом на матке, что нередко может является показанием к проведению операции кесарево сечения при повторной беременности. Поэтому необходим очень серьезный подход к определению показаний к операции кесарева сечение у первобеременных.

Беременность при наличии рубца на матке нередко протекает с явлениями угрозы ее прерывания, фетоплацентарной недостаточности, несостоятельности рубца на матке (2,5,7,21).

Особого внимания заслуживает состояние здоровья новорожденных у первобеременных женщин. Одним из показателей, характеризующих состоянии новорожденного, является асфиксия и у первобеременных, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в асфиксии родились 2,1%, перинатальное повреждение центральной нервной системы отмечено в 26,2% случаев. Расширение показаний к кесареву сечению в интересах плода встречает серьезную критику со стороны многих специалистов, считающих, что не существует прямой зависимости между частотой кесарева сечения и перинатальными потерями (8, -17-19).

Многогранность и актуальность родоразрешения женщин групп ¹высокого риска очевидна, особенно в наши дни, когда вопрос охраны здоровья матери и ребенка возведен в ранг государственной программы (9,21-36-41). Несмотря на множество работ, посвященных проблеме выбора методов родоразрешения у данного контингента женщин, осложнения родов вы еще продолжают оставаться достаточно на высоком уровне.

Индукцированные при беременности высокого риска представляют собой новый раздел современного акушерства. За последние годы отмечено возрастание частоты индуцированных родов в различных странах от 17,5% до 35 % (7,13,22). Несмотря на много численных публикации (1-23-9 25) посвященных проблеме индуцирования родов, многие аспекты данной проблемы все еще остаются неразрешенными. До настоящего времени недостаточно освещены вопросы о способах и эффективности методов родовозбуждения, показания, условия и методы подготовки организма к родом при осложненном течении гестации. Между тем, известно, что роды через естественные родовые пути является наиболее бережным и сажющим методом родоразрешения при осложненной беременности.

В последние годы в акушерстве наблюдается увеличение частоты индукции родов (родовозбуждение как в нашей стране так и в развитых зарубежных странах.)

Родовозбуждение – искусственноеиндуцирование родовой деятельности с целью родоразрешения через естественные родовые пути. Современные принципы подготовки к родам и их ведения должны обеспечивать рождение не только живого, но и здорового ребенка.

Соответственно от успешности подготовки к родам и качества их проведения в многом зависит дальнейшее физическое развития и здоровья ребенка.

Для эффективного начала и дальнейшего прогрессирования нормальной родовой деятельности одним из важных условий является

наличие «зрелой» шейки матки, что отражает готовность организма матери и плода к родам.

При «незрелой» шейке матки нельзя проводить родовозбуждение и усиливать родовую деятельность из-за опасности разрыва матки. Несмотря на значительные успехи в области родовспоможения проблема искусственного вызывания родов до настоящего времени остается актуальной и недостаточно разрешенной. Существующие методы вызывания сократительной деятельности матки не всегда оказываются эффективными, использованные препараты нередко оказывают побочное действие на организм матери и плода, что в определенной степени ограничивает сферу их применения.

Поэтому поиски эффективного и безвредного для матери и плода методы родовозбуждения являются целесообразными. Среди различных методов родовозбуждения большее распространение получило внутривенное капельное введение раствора окситоцина. Однако окситоцин не лишен некоторых недостатков, присущих и другим сокращающим матку средствам. Так при его применении иногда может наблюдаться гипертонус матки, который может привести к внутриутробной асфиксии (2,5). Недостаточно эффективно его применение при преждевременных родах (29-37 нед) и при наличии «незрелой» шейки матки. Нежелательно применение окситоцина у беременных с преэклампсией, гипертонической болезнью и заболеваниями, сопровождающимися гипертензией (1,3,4)

1.2. Применение простагландинов в акушерской практике с целью родовозбуждения.

С целью родовозбуждения и родостимуляции простагландины стали применять с 1968 г (6,7,12). Известно, что эти биологически активные вещества возбуждают сократительную деятельность матки в любые сроки беременности. В настоящее время доказано, что простагландины участвуют в регуляции функций репродуктивной системы. Они не только играют важную роль в процессах оплодотворения, имплантации и прогрессирования беременности, но и

определяют начало и характер сократительной деятельности матки в процессе родового акта. Вследствии этого простагландинынашили широкое применение в акушерского –гинекологической практике, для подготовки и индукции, родов, в коррекции нарушений родовой деятельности. Эффективность индуцирования родов определяется состоянием шейки матки. Преждевременный разрыв плодных оболочек (75,6%), слабость родовой деятельности (28,1%) высокие показатели перинатальной заболеваемости м смертности (31,8%) осложняют роды у женщин с «незрелой» шейкой матки, что позволяет изучить оптимальные методы подготовки шейки матки к родом и индуцирования родов у первобеременных (2,5,20,26,30).

Boyd isoав (11,13) указывает, что 25 % всех родов составляют индуцированиные. Показаниями к индуцированию, к родовозбуждению должны быть убедительными обоснованными, а также быть согласованными и документированы. Показания, условия и выбор препарата для родовозбуждения выносятся после совместного осмотра врачей, проведения консилиума и с результатами осмотра первобеременныхсаму женщину. Требуется информированное согласие пациентки с обсуждением преимущества и недостатков родовозбуждения. Необходимо продумать и влияние родовозбуждения на плод, предварительно оценить состояние плода. Показаниями к индуцированиюродов являются переносенная беременность (50-63 %), маловодие (21,6%) наличие мекониальных околоплодных вод, гипертензионныйсиндром (30,6 %) задержка внутриутробного развития плода (6,9 %) тяжелая презклампсия (30%), при наличии сенсбилизации урезус остройной крови у беременных сахарный диабет тяжелая течения (7-9, 12,13). Эклампсия, Хориамнионит, При переносенной беременности применяется более активная тактика и это обусловлено высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности, большим количеством осложнений в родах для матери и плода.

Противопоказания к индукции родов:

- Предлежание плаценты, краевое и низкое .
- Поперечное или косое положение плода
- Значительное несоответствие размеров таза матери размерам головки плода.
- В анамнезе корпоральная кесарево сечение.
- Инвазивный рак шейки матки.
- Бронхиальной астма
- Глаукома
- Аntenатальная гибель плода
- Многоводие острое
- Повышенная чувствительность к простагландину.

Условия для проведения родовозбуждения.

Оценка показаний и противопоказаний до родовозбуждения.

Оценка срока беременности.

Оценить степень риска родовозбуждения для матери и плода.

Консультирование пациентки

Оценка состояние чистки матки

Подбор препарата для индукции и способа родовозбуждения

Оценка состояния амниотической оболочки (целые или разрыв оболочек)

Контроль состояния плода и ЧСЕ перед индукцией.

Беседа с беременной и с ее семьёй должна быть задокументирована.

Влияние на эффективность родовозбуждения при применении простагладина эстрогенной насыщенности организма женщины перед родами.

Известно, что одним из основных факторов, способствующих благополучному течению и завершению родов, является готовность организма женщины к родам, которую необходимо правильно оценить.

Изучая выделение эстрогенов в легче у женщин в поздние сроки беременности ряд авторов установили что экскреция эстрогенных гормонов увеличивается соответственно прогрессированию беременности и достигает максимума накануне родов.

Известно, что значительные изменения в эндокринной системе беременных отражают соответственно процессы синтеза и метаболизма гормонов в системе мать-плацента-плод. Поэтому для оценки функционального состояния фетоплацентарной системы необходимо определения контрацепции отдельных гормонов. Установлено, что эстрогены в некоторой степени, подавляют холинэстеразу (11,21,13) и вместе с тем явно повышают чувствительность рецепторов матки и сенсibiliзируют нервно – мышечный аппарат матки к действию окситоцина а также к ацетиломину.

В эксперименте совершенно чётко показано весьма четкое увеличение уровня ацетилхолина в тканях матки после введения животному эстрогенных препаратов. Наиболее эффективным в этом отношении оказался эстридиол дипропионат: после его введения уровень ацетилхолина возрастает в 8 раз, в то время как под влиянием синтетического стилбестрола увеличение ацетилхолина произошло менее чем в два раза.

Следовательно, одним из важных факторов, регулирующих родовую деятельность, является достаточное наличие в организме рожавшей женщины эстрогенов и одновременно с этим относительное уменьшение содержания антагонистически, действующего на нервно-мышечный аппарат матки прогестерона.

Значение эстрогенов для подготовки родовых путей подтверждается тем фактом, что при перенашивании беременности, затяжных родах титр эстрогенов в крови снижен в 2 раза и более по сравнению с титром их при нормально развивающейся беременности (3,8,11,18). Роль эстрогенов в при достаточном их количестве определяется также улучшением маточное плацентарного кровообращения, в результате чего улучшается питание тканей матки, снабжение матки кислородом, улучшение жизнедеятельности плода.

В одном из исследований показано, что эстрогены во время беременности приводят к увеличению накопления контактильных белков

актина и миозина почти в 2 раза и увеличивает запасы фосфорных соединений, без которых невозможно использование углеводов в работающей мышце.

Кроме этого, эстрогены стимулируют мобилизацию гликогена из депо, причем повышается уровень содержания глюкозы в крови и в мышце матки беременной.

Во время беременности формируется фетоплацентарный комплекс, который играет основную роль в гормональном обеспечении беременной и плода. 90% эстриола синтезируемого плацентой образуется из предшественников плодового происхождения и зависит от активности надпочечников плода и состояния фетоплацентарного комплекса то есть от его кровообращения.

Низкие уровни эстриола в крови у беременных особенно во второй половине беременности является показателем нарушения фетоплацентарного комплекса.

Недостаточная выработка эстриола ведет к недостаточной эстрогенной насыщенности организма первобеременной. Наличие у беременных ЭГЗ влияющее негативно на течение беременности и наложение акушерских осложнений ведёт к недостаточной эстрогенной насыщенности организма особенно у первобеременных.

В литературе недостаточно освещен вопрос эффективности применения простогландинов с целью родовозбуждения при различной степени эстрогенной насыщенности организма первобеременной. Вполне интересным является эффективность применения простогландинов при наличии некоторых ЭГЗ у первобеременных и при таких акушерских осложнениях, как перенашивание беременности, при сенсбилизации по группой и резус несовместимости при отставании развития плода при которых необходимо родовозбуждение. В связи с этим изучение влияния эстрогенной насыщенности организма первобеременных на эффективность действия простогландинов при различных акушерских

осложнениях и при наличии у первобеременных некоторых ЭГЗ является актуальным.

Известно, что осложнения беременности и если беременность протекает на фоне экстрагинетальных заболеваний, функциональное состояние фетоплацентарной системы нарушается что такие отрицательно влияет на процесс подготовки организма первобеременной к родам.

Попытка индукции родов является наиболее важной доминантой для последующего хода событий. Незрелая шейка матки не способна к адекватной дилатации в ответ на сокращение матки. Попытки индукции родов, когда шейка еще не созрела, могут вести к высокому уровню неудач индукции.

Определение состояния шейки матки является в высшей степени субъективным, и даже опытные специалисты могут давать различные заключения относительно картины шейки матки. Наибольшей известностью пользуются оценка состояния шейки матки по Г.Г. Хечинашвили (1974 г) а также шкала Бишопа, в которой учитывается пять различных факторов: сглаженность, дилатация, состояние шейки по отношению к оси таза, степень опускания предлежащей части плода шкала Бишопа. Для ускорения созревания шейки матки применяют простагландины. Дозы простагландинов недостаточные сами по себе для индукции родов могут успешно вызывать созревание шейки матки. Это связано, в основном влиянием препаратов на соединительную ткань матки.

Простагландины могут способствовать созреванию шейки и облегчить индукции родов. Роды при этом начинаются до начала индукции, чаще у женщин, получающих простагландины для созревания шейки по сравнению с женщинами получающими плацебо или не получающими никакого специального лечения.

Созревание шейки матки на фоне использования простагландинов повышает вероятность успешной индукции родов и достижения родоразрешения в течении 12-24 ч. «Гипертонус матки» если гиперстимуляция матки в период индукции родов встречается чаще у женщин, которые получали утеротоники, по сравнению с роженицами получавшими простагландины или не получавшим никакого лечения перед индукцией.

По этой, или другой причине тенденция к нарушению сердечного ритма плода также чаще наблюдается на фоне назначения утеротоников.

Такая закономерность приводит к увеличению числа случаев оперативного родоразрешения, что проявляется в статистически значимом снижении кесарева сечения и более выраженном снижении уровня инструментального, вагинального родоразрешения. 1.3 Биологические свойства простагландинов.

Еще в начале нашего века было известно, что водные и спиртовые экстракты, полученные из везикулярных (парных половых) желез многих видов животных и предстательной железы (простаты) человека, понижают кровяное давление у собак и кроликов. Тогда же было сделано предположение о существовании в предстательной железе "неизвестного сосудистого гормона". До 30-х годов это вещество оставалось загадочным; правда, никто из исследователей и не пытался выделить его из таких экстрактов и дать ему характеристику.

Ульф фон Эйлер, шведский физиолог, с чьим именем связывают открытие простагландинов, обнаружил их (вернее, одно вещество) случайно в 1934 - 1936 гг., пытаясь изучить известную в то время субстанцию Р - вещество белковой природы, обладающее способностью понижать кровяное давление и стимулировать сокращение стенок кишечника. Однако, вопреки ожиданию, активное вещество экстрактов предстательной железы и семенной жидкости он обнаружил

во фракции жирорастворимых кислот, а не в белковой фракции. 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, перед которым стояла задача выделить в кристаллическом виде активное начало, т.е. простагландин, из экстрактов простаты и семенной жидкости баранов. Вначале С. Бергстрему удалось сделать немного: он выяснил только, 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 биохимик и фармаколог 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. Полученного количества хватило лишь на то, чтобы установить, что простагландин F - это ненасыщенная жирная кислота, определить температуру его плавления и продемонстрировать способность в концентрации всего $5 \cdot 10^{-9}$ г в 1 мл раствора давать хороший эффект по сокращению гладкой мышцы. Затем в кристаллическом же состоянии

было получено еще одно вещество подобного типа - простагландин¹ E (обозначение возникло от слова ester - эфир, которым извлекался этот простагландин). Оба соединения были одинакового молекулярного веса и очень сходного строения, но в корне различались биологическими свойствами: простагландин E понижал кровяное давление, а простагландин F сокращал гладкую мускулатуру.

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.

Выделение простагландинов, изучение структуры и свойств - работа чрезвычайно трудная: мало того что их концентрации в объектах выделения очень низки, вещества эти крайне неустойчивы, они теряют свою биологическую активность, по которой следят за веществом в ходе его выделения, в течение 1 - 2 мин. Недаром за исследования простагландинов С. Бергстрему, Б. Самуэльссону и Дж. Вейну в 1982 г. была присуждена Нобелевская премия.

1.4 Синтез простагландинов у их биологическая роль.

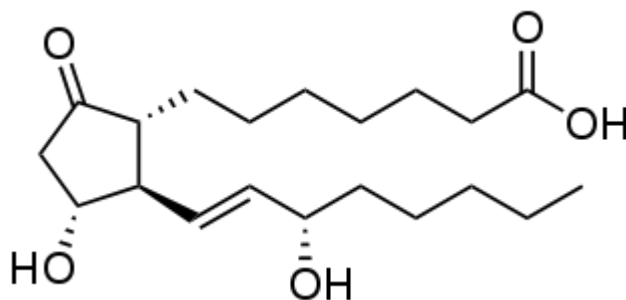
Простагландины - биологически активные вещества, являющиеся производными ненасыщенных жирных кислот, состоящие из 20 атомов углерода. Молекула простагландина содержит пятичленный цикл и две боковые цепи. Обычно в 15-м положении у них имеется гидроксильная группа

Наиболее распространенными в организме человека эйкозаноидами являются простагландины. Их обозначают PG. Существует несколько

групп простагландинов в зависимости от заместителя в пятичленном / кольце, например PGA, PGE₂. Цифра внизу обозначает количество двойных связей в боковых цепях простогландина. Две двойные связи предшественника - полиеновой кислоты используются для **образования кольца в молекуле** простагландина. Простациклины (PGI₂, PGI₃) в своей структуре имеют два кольца: одно пятичленное, как у всех простагландинов, другое - с участием кислородного атома. Цифра внизу также обозначает число двойных связей в молекуле простациклина.

Тромбоксаны, синтезируемые только тромбоцитами и стимулирующие их агрегацию при образовании тромба, имеют шестичленное кольцо, содержащее атом кислорода, и разное количество двойных связей в боковых цепях: TXA_2 , TXA_3 (отличаются друг от друга активностью), TXB_2 (неактивный продукт превращения TXA_2).

После активации фосфолипазы A_2 под действием гормонов, цитокинов, гистамина, механического воздействия и высвобождения арахидоновой кислоты из глицерофосфолипида возможны два пути ее превращения: циклооксигеназный, ведущий к образованию простагландинов, простациклинов, тромбоксанов (схема (69)), и липоксигеназный, в результате которого синтезируются лейкотриены.



Превращение арахидоновой кислоты в PGH_2 происходит в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и катализируется циклооксигеназой (COX), называемой также простагландин H_2 -синтазой и обладающей двумя видами активностей: циклооксигеназной и пероксидазной.

PGH_2 является предшественником тромбоксанов и других простагландинов. Сначала под действием циклооксигеназной активности COX и молекулярного кислорода арахидоновая кислота превращается в нестабильное гидропероксидное производное

содержащее четыре атома кислорода. Гидропероксид при пятнадцатом углеродном атоме быстро восстанавливается гемом, локализованным в пероксидазном центре COX, до гидроксильной группы, образуя PGH₂. Дальнейшие превращения PGH₂ зависят от функциональной специфичности клетки. Известное противовоспалительное лекарство - аспирин (ацетилсалициловая кислота) ацетилирует остаток Ser530 в циклооксигеназном центре COX, тем самым блокируя синтез простагландинов и тромбоксанов и уменьшая вызываемую простагландинами воспалительную реакцию. Ибупрофен (нестероидное противовоспалительное средство) действует как конкурентный ингибитор циклооксигеназной активности COX. В организме человека обнаружено две формы COX, имеющие близкие первичные и пространственные структуры. COX 1 - конститутивный фермент, используемый для синтеза простагландинов, активирующих секрецию желудочных слизей. COX 2, индуцируемая цитокинами изоформа, ответственна за воспалительный процесс, боль и *m-ψ*. Обе формы представляют собой гомодимеры, гидрофобные домены которых связаны с липидными мембранами эндоплазматического ретикулаума (ЭР), а активные центры обращены в полость

Тип	Рецептор	Функция
<u>Простаглицлин</u>	IP	<ul style="list-style-type: none"> • вазодилатация • ингибирование агрегации тромбоцитов • бронходилатация
Простаглицлин E ₂	EP ₁	<ul style="list-style-type: none"> • бронхоконстрикция • сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ
	EP ₂	<ul style="list-style-type: none"> • бронходилатация • расслабление гладкой мускулатуры ЖКТ • вазодилатация
	EP ₃	<ul style="list-style-type: none"> • снижение секреции кислоты желудком • повышение секреции слизи желудком • сокращение матки при беременности • сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ • ингибирование липолиза • ↑ автономных нейротрансмиттеров^[5] • ↑ ответа тромбоцитов к агонистам^[6] и тромбоза артерий in vivo^[7]

	EP0	<ul style="list-style-type: none">• гиперальгезия^[5]• пирогенный эффект
Простагландин F_{2α}	FP	<ul style="list-style-type: none">• сокращение матки• бронхоконстрикция

На схеме изображен механизм циклооксигеназной активности COX. Под действием тирозильного радикала в циклооксигеназном активном центре происходит отрыв протона от тринадцатого углеродного атома арахидоновой кислоты. К образовавшемуся арахидоновому радикалу (одиннадцатому углеродному атому) присоединяется первая молекула кислорода, присоединение заканчивается образованием пероксидного мостика между 9 и 11 углеродными атомами. Присоединение второй молекулы кислорода может происходить по 15-му положению (путь 1 на схеме (а)), или по 13-му положению (путь 2).

В гладкомышечных клетках из PGH_2 образуется с помощью PGE-синтазы простагландин PGE_2 , а с помощью PGD- синтазы - простагландин PGD_2 . В тромбоцитах тромбоксансинтаза превращает PGH_2 в TXA_2 , действующий как сосудосуживающее средство, а простациклин PGI_2 , синтезированный из PGH_2 с помощью простациклинсинтазы, наоборот, обладает сосудорасширяющим действием.

1.5 Про



Применение в медицине нашли первые же открытые простагландины E_2 и F_2 , даже при их непомерной стоимости. Их стали применять для стимуляции родовой деятельности и прерывания беременности. Всемирная организация здравоохранения создала даже специальную Программу по применению простагландинов для медицинского

прерывания беременности, планируя таким образом регулировать рождаемость. Дороговизна существовавших тогда коммерческих простагландинов (их получали биологическим путем) побудила к поискам новых природных источников. Такой источник был найден, им оказался горгониевый коралл *Plexaura homomalla*. Совсем недавно значительные количества простагландинов обнаружены в камбии и почках некоторых древесных пород. Простагландины получают и получают биологическим и химическим способами, однако их по-прежнему не хватает: вместе с расширением области применения растет и потребность в них. Сейчас простагландины изучаются как новый класс лекарственных препаратов: кроме гинекологии, их уже 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. Однако применение чистых простагландинов не только дорого - не так просто добиться нужного эффекта их действия. Они слишком нестабильны, поэтому вместо простагландинов природной структуры часто получают их синтетические аналоги. Область синтетической химии простагландинов быстро развивается, и можно надеяться, что в ближайшее время будут созданы новые лекарственные препараты. Однако трудности на этом пути весьма велики. Наиболее яркое применение в медицине находит простагландин E1. В очень низких терапевтических дозах $2 \cdot 10^{-5}$ г он блокирует агрегацию тромбоцитов. Несанкционированное образование тромбоцитами агрегатов и тромбов - первая стадия всех серьезных сердечно-сосудистых заболеваний: инфарктов, инсультов, тромбоэмболий. Нами показано, что достаточно "заселить" всего десять рецепторов на клеточной мембране тромбоцитов простагландином E1, чтобы полностью предотвратить для тромбоцита возможность образовывать тромбы. Простагландин E1 во многих странах вошел в широкую медицинскую практику. Есть ли другая возможность регулировать

концентрацию простагландинов в тканях или органах живого организма, если их баланс нарушен патологическим процессом или их собственный дисбаланс стал причиной патологии? В последнее время такая возможность стала вполне реальной (заметим, что ее корни уходят в историю, когда простагландины еще не были известны).

Открытие феномена инактивации простагландин Н-синтетазы в процессе синтеза простаноидов приводит к мысли, что, регулируя ее активность, можно добиться восстановления баланса простаноидов-антагонистов, не вводя их в организм в чистом виде. Если оглянуться назад, то окажется, что по пути инактивации ферментов простагландинового синтеза медицина идет со времени появления первых противовоспалительных препаратов - так называемых салицилатов. Это производные салициловой кислоты, к числу которых относится и всем известный аспирин, или ацетилсалициловая кислота. Синтез же салицитов был побужден наблюдениями за действием настоев из листьев ивы плакучей. В народной медицине такие настои применял и 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*) назвали 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, с посыпались, как из рога изобилия. В результате выяснилось, что фактически все применяемые в настоящее время нестероидные противовоспалительные средства, такие, например, как айбупрофен, вольтарен, индометацин, напроксен, бутадион, аспирин, анальгин, ингибируют простагландин Н-синтетазу. На ее ингибирование человечество употребляет только одного аспирина более 100 тыс. тонн в год. Наиболее эффективными характеристиками обладает

айбупрофен. Это быстрый и обратимый ингибитор фермента. Феномен ингибирования синтеза простаноидов противовоспалительными средствами требовал детального исследования. Мы опять занялись кинетикой. На первом этапе проводились эксперименты *in vitro*, в которых изучали кинетику действия противовоспалительных препаратов на простагландин H-синтетазу, поскольку уже знали, что именно она ограничивает дальнейшие превращения арахидоновой кислоты в простагландины. На втором этапе мы приблизили наши эксперименты к условиям *in vivo*, т.е. моделировали процессы и изучали их в сложной полиферментной реакции с ингибитором. К этому времени уже было известно, что аспирин необратимо блокирует простагландин H-синтетазу: его ацетильная группа ковалентно связывается с ферментом и тот выключается из реакции катализа. Однако, по имеющимся к концу 70-х годов сведениям, не все противовоспалительные препараты ингибировали ферменты необратимо. Поэтому мы исследовали кинетические закономерности ингибирования простагландин H-синтетазы разными препаратами, чтобы выяснить сам механизм и сравнить эффективность действия этих препаратов [6]. В экспериментах мы попытались выяснить, какие элементы структуры лекарственных веществ обеспечивают их ингибирующее действие. В опытах подтвердилось, что аспирин медленно, но необратимо выключает фермент из каталитической реакции, индометацин и вольтарен действуют на него тоже медленно, но их блок можно снять; ибупрофен, анальгин, напрыскан и бутадиион быстро и обратимо связываются с ферментом, замещая собой арахидоновую кислоту при образовании фермент-субстратного комплекса. Для ингибирующего действия на фермент лекарственные препараты должны иметь свободную карбоксильную группу (-COOH), а их небольшое ароматическое ядро должно обладать гидрофобными свойствами. Таким образом, из анализа кинетических данных мы выяснили, существует по крайней мере 3 класса лекарственных ингибиторов простагландин H-синтетазы, которые различаются скоростью

взаимодействия с его активным центром и способностью обратимо или необратимо связываться. Интересно, что быстрые обратимые ингибиторы замедляют реакции аспирина с ферментом, и это свойство можно использовать при лечении аспирином. Хорошо известно, что возникновение язвенной болезни связано с нарушением синтеза простагландинов в стенке желудка. Установлена также связь между язвой желудка и высокими дозами аспирина, применяемого как противовоспалительный препарат. В этом главное побочное действие аспирина при его приеме через рот. Но вот что интересно: лечебное действие аспирина оказывает не в желудке, а в других органах и тканях, куда он попадает через кровь. Оказалось, что столь неприятное действие аспирина в желудке можно устранить, если его вводить вместе с быстрым и обратимым ингибитором (бруфеном, бутадионом или анальгином). Быстрый обратимый ингибитор как бы защищает простагландин H-синтетазу от необратимого действия на нее аспирина, поскольку взаимодействует с ферментом намного быстрее аспирина. За это время аспирин переходит из желудка в кровь, а фермент, находящийся в крови, освобождается от обратимого ингибитора.

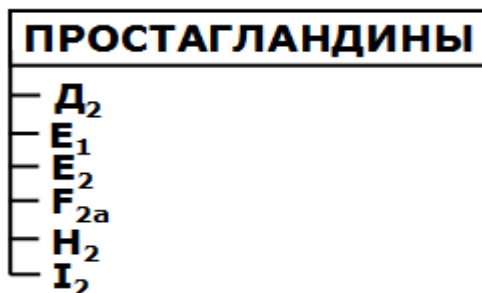
Так обратимый ингибитор предотвращает длительную остановку синтеза простагландинов в стенке желудка, вызывающую язву. Другое действие аспирина - его способность "разжижать" кровь: он полностью блокирует образование тромбосана в тромбоцитах и те перестают образовывать тромб даже через двое суток после приема аспирина. Без тромбоцитов "заклеить" поврежденное место в кровеносном сосуде нечем. И тут можно полагаться на совместное действие противовоспалительных препаратов, но уже аспирина с медленным ингибитором - индометацином. Небольшие дозы того и другого (приблизительно в 10 раз меньше тех, которые необходимы для лечения индивидуальным препаратом) приводят к лечебному эффекту в больном организме, при этом способность тромбоцитов к образованию тромбов восстанавливается через 48 ч. Устранение

побочных явлений аспирина - это один из аспектов выхода кинетических исследований в медицинскую практику. Есть и еще одно очень важное последствие применения комплексных препаратов, ингибирующих простагландин Н-синтетазу, но уже в кровеносной системе.

При совместном действии двух ингибиторов удается добиться такого состояния, при котором хотя подавляется образование и тромб оксана (мощного стимулятора образования тромбов), и простагландин, предотвращающего их агрегацию, все же концентрация простагландина оказывается выше по сравнению с количеством тромбосана. За счет этого ставшие уже активными тромбоциты теряют способность образовывать тромб во время предынфарктного состояния или уже образовавшийся тромб (состояние после инфаркта) рассасывается. Нет нужды говорить, насколько это важно при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, необратимый ингибитор простагландин Н-синтетазы - аспирин, попавший в кровь, вызывает "кинетическую волну" в изменении компонентов организма. И эта волна прокатывается по многим его системам. Кинетический анализ показывает, что на пути ингибирования полиферментных систем биосинтеза простагландинов с учетом их регуляции различными противовоспалительными препаратами могут быть найдены весьма эффективные комплексные средства, способные изменять в организме соотношение концентраций различных простагландинов. На наш взгляд, это одно из наиболее обещающих направлений работы по исследованию механизмов регуляции ферментных систем синтеза простагландинов. Ингибирование этих ферментов - первый шаг к управлению биосинтезом внутриклеточных регуляторов. В настоящее время совершенно очевидно, что на пути поисков активаторов и ингибиторов ферментов простагландинового синтеза будут найдены мощные лекарственные средства, способные бороться с самыми различными патологическими процессами.

1.6 Классификация простагландинов:

В зависимости от строения цикла и характера боковых цепей простагландины делят на несколько типов, обозначаемых буквами: А, В, С, D, E, F, H, I, J. Внутри типа простагландины делят на 1-ю, 2-ю и 3-ю серии в зависимости от числа двойных связей в



молекулы

Простагландины и их синтетические аналоги обладают многогранной физиологической (фармакологической) активностью. Их считают гормоном подобными веществами («местными» гормонами), регулирующими клеточный метаболизм.

Характерным является влияние ряда ПГ на сократительную активность гладкой мускулатуры, секрецию, кровообращение (включая микроциркуляцию), а также другие функции организма. Простагландины групп $P_{2\alpha}$ и E_2 оказывают сильное стимулирующее влияние на миометрий и нашли применение в медицинской практике в качестве утеротонизирующих средств при слабости родовой деятельности (см. УТЕРОТОНИКИ). Простациклин (PGI_2) является сильнейшим эндогенным ингибитором агрегации и адгезии тромбоцитов, обладает вазодилатирующей и гипотензивной активностью. Напротив, тромбоксан способствует агрегации и суживает сосуды.

Лейкотриены играют важную роль в развитии воспаления и бронхо спазма; их антагонисты нашли широкое применение для купирования приступов бронхиальной астмы, аллергических и воспалительных синдромов

Акушерской практики настоящее время выявлена четкая корреляция между изменением числа α -адренорецепторов в клетках миометрия женщин и динамикой продукции эндогенных ПГ.

Число α -адренорецепторов во время беременности возрастает, а накануне и во время родов значительно снижается. Продукция эндогенных ПГ снижается во время беременности и значительно активизируется накануне и во время родов. Все более популярной становится теория, согласно которой контроль α -адренорецепторов гладкомышечной клетки в матке осуществляется PGI_2 и PGE_2 . Увеличение синтеза ПГ перед родами снижает количество α -адренорецепторов и

поэтому уменьшает возможности β -адренорецепторного ингибирующего механизма родов. Экзогенные простагландины при вагинальном применении повышают риск возможного гипертонуса матки. Использование инфузории β -адреномиметиков в период всасывания экзогенных простагландинов качественно меняет ситуацию, разрушая связь между повышенной концентрацией ПГ и β -адреномиметиков [1, 3, 7, 8, 9]. Для подготовки к родам применению ПГ-геля и инфузории β -миметиков (гинипрал, бриканил, парту систем в 500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора NaCl). Введение β -миметиков было показано у беременных с незрелой шейкой матки при доношенном сроке беременности, а также у пациенток с патологическим прелиминарным периодом. Внутривенное капельное введение раствора β -адреномиметика осуществлялось в стандартной терапевтической дозе со скоростью 10-12 кап/мин в течение 5-6 ч. Не ранее чем через 30-40 мин от начала инфузии интрацервикально вводили 0,5 мг геля Г1ГЕ 2. После введения геля беременная должна находиться в постели в течение приподнятым тазовым концом. Род возбуждение оказалось эффективным при использовании данной методики после 1 сеанса у 48,8% беременных, а в группе с прелиминарным периодом у 81,4% обследованных. При местном применении ПГ не было отмечено каких-либо побочных явлений, свойственных данным лекарственным препаратам при парентеральном применении (тошнота, рвота, гиперемия лица, диарея). Подготовка к родам по вышеописанной методике способствовала снижению продолжительности родов у первородящих на 23%, у повторнородящих на 45% и частоты слабости родовой деятельности в 2 раза. В НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН с целью индукции в род

ы при несвоевременном излитии околоплодных вод и для лечения слабости родовой деятельности применялся препарат простин Е2 (ампулы по 1 мл, содержащие 1 мг/мл динопростон для в/в введения) у 53 пациенток. Перед введением препарата проводилась оценка состояния рожениц: АД, пульс, температура, оценка степени зрелости шейки матки. Предварительно в течение 30-40 мин проводился кардиомониторный контроль за сердечной деятельностью плода и сократительной деятельностью матки. Препарат вводился в/в капельной в 400 мл физиологического раствора со скоростью 6-8 кап/мин. Латентный период действия простаина Е2 составил 15-30 мин. При недостаточной родовой деятельности скорость введения препарата увеличивалась вдвое каждые 30 мин, максимально до 35-40 кап/мин. Введение препарата осуществлялось под постоянным мониторным наблюдением за состоянием плода и характером схваток. При гипердинамическом (5 и более схваток за 10 мин) или дискоординированном характере схваток применялась инфузия (3-миметиков. У 4,8% рожениц - длительная эпидуральная анальгезия. При достижении раскрытия маточного зева более 4-5 см у 12,3% обследованных для усиления маточной активности дополнительно применялось в/в капельное введение окситоцина (5 ЕД). У 6 (11,5%) рожениц в/в введение простаина Е2 привело к побочным явлениям - тошноте, локальной гиперемии кожных покровов вокруг вены, в которую вводился препарат.

Длительность родов у первородящих, получавших простин Е2, до его применения составила $5,9 \pm 1,07$ ч., у повторнородящих - $5,4 \pm 1,2$ ч. После применения простаина у первородящих роды закончились через $6,2 \pm 0,7$ ч. и общая продолжительность родов

составила $11,2 \pm 1,6$ ч. У повторнородящих общая продолжительность родов $8,9 \pm 0,7$ ч.

Применение в/в капельного введения простаина E2 привело к снижению оперативных вмешательств до 8,9% по сравнению с группой рожениц, где были использованы обычные средства род стимуляции (24,6%). Опыт применения препарата свидетельствует о его высокой эффективности как род стимулирующего средства, особенно в группе рожениц с наличием гестоза.

Свойство ПГ серии Г2а вызывать и стимулировать родовую деятельность используется в акушерской практике с 1968 г. (Karim, 1968). Препараты простагландина F2a воздействуют на (3-адренорецепторы гладких мышечных клеток, усиливают одновременно активность симпатико-адреналовой и холинэргической вегетативной нервной системы, активно взаимодействуют с окситоцином и ПГЕ2. В родах продукция pgF_{2a} усиливается в активную фазу родов, что предусматривает применение препаратов данной группы при слабости родовой деятельности, возникшей в активную фазу. При назначении в латентную фазу родов или при малом раскрытии маточного зева ШТ2а могут вызывать спастические сокращения матки, усиливать артериальную гипертензию. При передозировке могут возникнуть тошнота и рвота, гипертонус матки. У рожениц с артериальной гипертензией или гестозом применение препаратов ШТ2а противопоказано.

Для лечения слабости родовой деятельности простин F2a был применен у 25 рожениц при раскрытии маточного зева 3-4 см к моменту инфузии. Одну ампулу простаина F2a, содержащую 5 мг динопроста, разводили в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия. Внутривенная инфузия проводилась с начальной скоростью

6-8 кап/мин. Предварительно в течение 30-40 мин проводился кардиомониторинг за сердечной деятельностью плода и сократительной деятельностью матки. В 11 случаях при преждевременном излитии околоплодных вод ведение препарата осуществлялось под постоянным мониторным наблюдением за состоянием плода в условиях прямой ЭКГ (при отсутствии противопоказаний). Латентный период действия составил 20-30 мин. При недостаточной родовой деятельности скорость введения простагландин F_{2α} удваивалась каждые 30 мин, максимально до 40 кап/мин.

Глава II. Материалы и методы исследования.

Исследование было основано на клинико-лабораторном обследовании первобеременных женщин, поступивших в родильное отделение или в отделение патологии беременных Ферганского Городского Родильного комплекса № 2 за период 2022-2024 год.

Несмотря на значительные успехи в области родовспоможения, проблема родовозбуждения до настоящего времени остаётся актуальной.

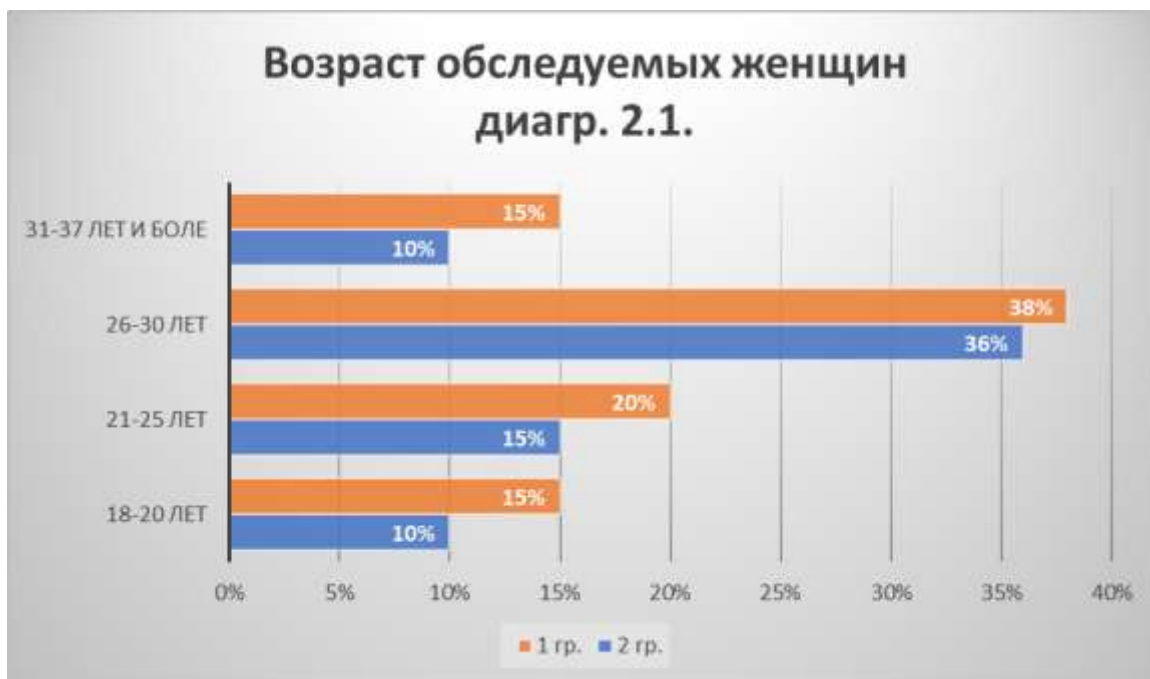
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов.

Проведенные нами исследования были основаны на анализе данных, полученных при наблюдении, обследовании ведения беременности и родов у 60 первобеременных, групп высокого риска (проспективная группа). С целью сопоставления результатов течений и исходов индуцированных родов, изучены у 20 первобеременных, у которых роды прошли спонтанно (контрольная группа) со сроком гестации 37-38-42 недели.

Предварительное обследование первобеременных проводилось с использованием программы, включающей в себя, формализованные анамнестические данные, соматический, гинекологический и репродуктивный анамнез. Особое внимание уделяли периодам стано

вления менструальной функции, инфекционному фону перенесенным ИППП в анамнезе и репродуктивным потерям.

Возраст обследованных первобеременных в проспективной и в контрольной группах составил от 17 до 41 год (в среднем 26± 2,1).



Известно, что исход 1 беременности является интегрированным показателем репродуктивного здоровья и неблагоприятный исход первой беременности ее дальнейшие репродуктивные функции и состояние здоровья родившихся детей.

Особенно, произведенное при первой беременности кесарево сечение при повторной беременности также производится повторное кесарево сечения.

Повторные операции, как известно имеют иногда тяжелые осложнения как для матери, так и для плода .

2.2 Клиническая характеристика обследованных больных.

Метод исследования:

-Общий клиник

-Инструментал

-Гормонал

-Статистик обследования

-Бактериологик

3 Все первобеременные обследованы:

Ультразвуковое исследование ан мазков из трети точек, бактериалогический, бактериоскопический общие он крови, мочи, биохимические анализы – на билирубин общие, прямой, непрямой, АЛТ, АСТ . Беременные обследованы на СПИД, RW. Проведено исследование на наличие вирусов В,С в крови. Осмотрены терапевтом, кардиологи, окулистом.

В последние годы с целью подготовки шейки матки к родам начали широко использовать простагландины. Учитывая, что неподготовленность шейки матки наиболее часто встречается у первобеременных, необходимо было изучить методы подготовки шейки матки к родам и индуцирование родов у первобеременных с «незрелой» и недостаточно «зрелой» шейкой матки. Состояние шейки матки оценивалось по школе Bishop. При оценке шейки матки 0-2 балла ее следует считать «незрелой», 3-4 балла недостаточно «зрелой», 5-8 баллов «зрелой»

Школа Бишопа

		Баллы		
Признаки	0	1	2	3

Раскрытие	< 1	1-2	3-4	>5
Длина – сглаженность	>4 см	2-4 см	1-2 см	< 1см
Консистенция	Плотная	Средняя	Мягкая	-----
Положение	Кзади	центрирована	-----	-----
Предлежащая часть	- 3 или выше	-2	-1 или 0	+ 1 или ниже

При оценке прибавить 1 балл если:

1. Преэклампсия
2. На каждые роды в анамнезе

Отнять 1 балл, если:

1. Neroжевшая
2. Преждевременный разрыв оболочек или затенувшийся разрыв оболочек длительный безводный прожелуток.

Шейки матки по данной шкале оценная менее чем в у балла, считается “незрелой” широкое применение получила больная оценка М. Burunçhi модифицированная Е.А. Чернухой .

При оценки шейки матки 0-2 балла её будет считать “незрелой”, 3-4 балла недостаточно “зрелой” 5-8 баллов – “зрелой” .

Проблема подготовки первобеременных к родам и методы достаточного прерывания беременности при осложненном течении и ли сопутствующих их экстрагенитальных заболеваний, остается недостаточно разработанной.

Методы родовозбуждения выбирали индивидуально с учётом готовности организма к родам состояния матери и плода а также в зависимости от медицинских показаний и условий .

У обследованных наличии 60 первобеременных для проведения родовозбуждения были следующие акушерские показания :

1. Гестационная гипертензия (АД до 170 (110).
2. Тяжелая преэклампсия
3. Симптом отставания развития плода
4. Преждевременное излитие околоплодных вод.
5. Перенашенная беременность
6. Резус сенсбилизация
7. Аномалия развития плода
8. Просьба матери после 41 недели.

В нашем исследовании применяли простагландин ПГЕ2 в различных дозировках для подбора оптимальной дозы, при применение которой отмечалось наименьшие осложнения у матери плода и новорожденного.

У этих первобеременных имелись имелись Э.Г.З. некоторые из которых сочетались с акушерскими осложнениями.

2.3 Методы обследования.

Все 60 первобеременные для проведения подготовки не полноценно «незрелой» ы недостаточно «зрелой» шейки матки к родовозбуждению были распределены на 3 группы в зависимости от вида простагландина и его метода введения и в зависимости от дозы простагландина.



Затем изучены эффективность простагландина и исход применения его.

I группа беременных незрелой шейкой матки которые пропедил гель вводили в цервикальный канал.

II группа первобеременных, с незрелой и недостаточно зрелой простагландин ПГЕ2 вводили первобеременным в задний свод влагалище в доз 3мг.

III группа первобеременне с незрелой или недостаточно зрелой шейкой матки в доз 2мг в задней свод влагалища до введения простагландинов проводился 30 минутный контроль за сердечное деятельностих плода и состоянием маточной активности.

Проведена характеристика эффективности действия простагландинов в зависимости от метода введения и дозы простагландинов. Кроме этого проведению определение уровня эстрадиола, для определения влияния эстрогенной подготовки организма первобеременний к родам на эффективность простагландинов

Гормональное исследование проводилось в диагностическом центре методом ИФА Вектор-Бест.

Статистическая обработка полученных результатов.

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium -4 по программе, разработанной в пакете EXCEL с библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратического отклонения (б) стандартной ошибки (M). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

ГЛАВА III

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКЦИИ РОДОВ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН.

3.1 Анализ применения индукции родов у первородящих женщин групп.

Одной из самых актуальных проблем современного акушерства является поиск качественно новых методов подготовки организма беременной женщины к родам, при физиологическом и осложненном течении гестации.

Когда родовой акт начинается при отсутствии биологической готовности к родам, он носит затяжной характер и в половине случаев осложняется аномалией родовой деятельности и несвоевременным излитием околоплодных вод.

У каждой 5 женщине с незрелой шейкой матки, роды заканчиваются оперативным путём.

У каждой четвертой беременной отмечается травматические повреждения разрывы неподготовленной шейки матки с последующим кровотечением: иногда массивным.

Исследования проведенные рядом авторов, изучавших особенности течения беременности у первобеременных составил $19,8 \pm 0,5$ года. В нашем регионе где ранние браки встречаются довольно часто и соответственно беременность у них, особенно у юных первобеременных протекает различными с осложнениями. Так у 60% первобеременных отличался ранний токсикоз беременных. У 70% первобеременных, беременность протекала на фоне анемии и среди акушерских осложнения чаще встречалась преэклампсия

с отечным синдромом (легкой и средней степени тяжести и в 15% случаев беременность осложнилась развитием гестационным пиелонефрита и 40% первобеременные являлись носительницами хронических вирусных инфекции.

За последние 10 лет отмечается рост частоты кесарева сечения у первобеременных и составляет более 25% и превалирует кесарево сечение произведенное в экстренном порядке (44%). Перенесенное первое кесарево сечение оказывает влияние на последующую детородную функцию женщины и из некоторых возникает бесплодие, не вынашивание и нарушение менструального цикла. Увеличение кесарево сечения у первобеременных ведет к увеличению женщин с рубцом на матке, что нередко может является показанием к переводению повторной операции кесарево сечения. Кесарево сечения следует относить к разряду сложных оперативных вмешательств а высокой частотой осложнений на всех этапах операции и в послеоперационном периоде. Особого внимания заслуживает состояния здоровья новорожденных у первобеременных женщин.

Одним из показателем, характеризующих состояния новорожденных является асфиксия, так у первобеременных путем кесарева сечения в асфиксии родились 2,1%, с перинатальным повреждением УНС в 26,2% особенно при экстренной операции.

Самым частым показанием к операции кесарево сечения явились преждевременное излитии околоплодных вод и отсутствие эффекта от родовозбуждения (12,8%)

Видимо, до настоящего времени вопросы родовозбуждения и индукции родов, все его нюансы, с учетом видов применяемых медикаментозных средств их дозирований, показания противопоказаний, в практическом акушерства проработаны не до конца, хотя протоколы по родовозбуждению и индукции родов составлены в каждом родовспомогательном учреждении, эффективность их ещё полностью не

проанализирована. Изучение этой проблемы еще имеет практический интерес в современном акушерстве. Либеризация показаний к кесареву сечению особенно у первобеременных, привела к значительному росту кесарева сечения и составляет в настоящее время его частота от 17% до 38% и более, и треть их составляет первобеременные.

Соответственно снижаются показатели родов через естественные родовые пути. Тем более при детальном анамнезе было выявлено, что у 26,1% женщин необходимые показания для проведения кесарева сечения отсутствовали, поэтому необходим очень серьезный подход к определению показаний к операции к.с, у первобеременных.

Для предстоящего нашего исследования подобраны 60 первобеременных, которые имели те или иные акушерские осложнения в различных сроках беременности и у женщин из них акушерские осложнения сочетались с различными экстрагенитальными заболеваниями.

У некоторых первобеременных наличие тех или иных ЭГЗ в связи с ухудшением состояния женщин, то есть нарастала тяжесть ЭГЗ, возникала необходимость родовозбуждения независимо от срока беременности и состояния плода, особенно при присоединении некоторых акушерских осложнений.

Все эти первобеременные составили основную группу. Возраст их составил от 18 до 37 лет. Группу сравнения составили 20 повторно беременных женщин сопоставимого возраста (17-37 л).

У всех этих беременных срок беременности соответствовал 34-37 неделями.

У всех женщин, входящих в группу сравнения выявлены в основном те же ЭГЗ и гинекологические заболевания, что у беременных основной группы.

В группу сравнения были подобраны до повторнобеременных со схожими акушерскими осложнениями, как и у первобеременных основной группы у которых шейка матки была «незрелой» или недостаточно зрелой.

3.2. Характеристика обследованных женщин.

Из обследованных нами 40 женщин у в первобеременной был ранний токсикоз I половине беременности – рвота беременных, и у 4 женщин – беременность осложнилась в 36 недель преэклампсией тяжелой степени, 3 женщин поступили с переносенной беременностью, подтвержденной УЗИ – ем, у 5 женщин беременность осложнилась синдромом отставания роста плода в 34 недельном сроке, гипертензивный синдром на фоне хронического пиелонефрита с обострением в сроке беременности 28 недель, отмечался у 8 женщин.

У 2 женщин с резус отрицательной и у другой – с O (I) группой крови определена сенсбилизация со страданием плода в 36 и 35 недель беременности, с несвоевременным излитием вод поступили в роддом, у которых воды излились и безводный период составил от 17 до 26 часов, но родовой деятельности не отмечалось, в сроке беременности от 32 до 37 недель. 2 женщин поступили с многоводием в 35 недель и 2 беременная поступила с сахарным диабетом протекающим с осложнениями в 36 недельном сроке.

Все эти первобеременные поступили в роддом, и при обследовании их почти у них обнаружены различной степени «незрелости» шейка матки. Доказано что для родоразрешения через естественные родовые пути важным является состояние шейки матки.

Всем беременным дали предварительно информацию о методе родовозбуждения, о его преимуществах и возможных недостатках. То есть в применении простогландина, после чего получено согласия беременной и ее родственников.

Индукцию родов мы применяли при отсутствии противопоказаний к родоразрешению через естественные родовые пути.

Показаниями для родовозбуждения:

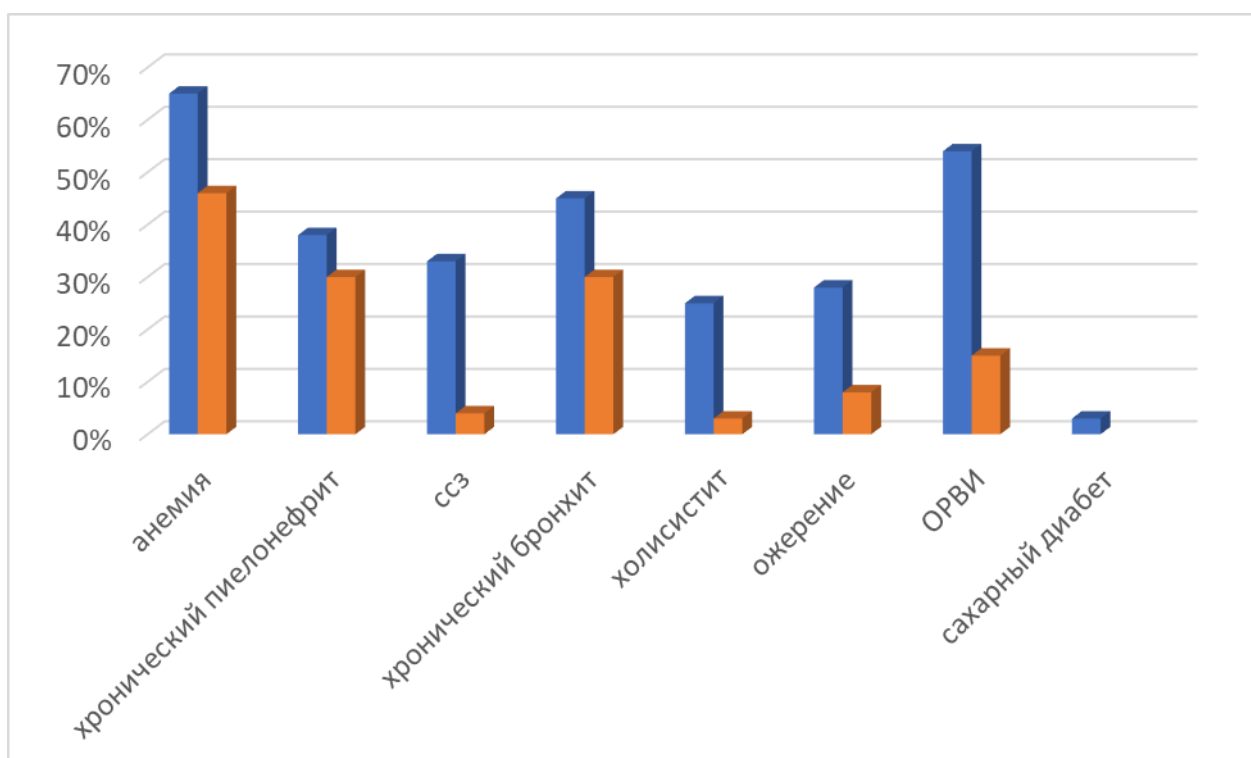
- гипертензивным синдромом отставания роста плода
- тяжелой преэклампсией
- маловодием
- несвоевременным излитием околоплодных вод
- наличием сенсбилизации при резус и групповой несовместимости
- наличие мекиональных околоплодных вод
- тяжелая почечная патология
- осложненной олигурией
- гипертензией.

Противопоказаниями для родовозбуждения:

- хирургическое вмешательства на матке
- многоводие
- многоплодие
- крупный плод
- кровянистые выделения из половых путей
- антенатальная гибель плода
- предлежание плаценты
- поперечное положение плода (устойчивое)
- несоответствие размеров предлежащей части плода к размером таза матери
- анамнезе корпоральное кесарево сечение
- бронхиальная астма у беременной.

У анамезируемых женщин при общеклиническом обследовании и после осмотра терапевта были выявлены следующие табл.ЭГЗ:

Структура ЭГЗ у обследуемых женщин.



Анемия железодифицитная у 62,2% женщин , хронический пиелонефрит у 22% , частое ОРВИ – у 13%, заболевание сердца- не заращение межжелудочковой перегородки, хронический бронхит у 8,5% .

Также беременные обследованы на наличие гинекологических заболеваний. Так у выявлены: кольпит у 33,1% , который во время

беременности не санирован эрозия шейки матки 28% по поводу чего лечились до беременности, и в анамнеза был эндометрит 17% после вставления ВМС который извлечен . Также в анамнеза был аднексит (18%) и гидросальпинкс по поводу чего лечилась стационарно. 1 бесплодие около 2 лет было у 7% женщин, а также 11% было нарушение менструальное цикла-дисменорея.

Структура гинекологических заболеваний.

диагр. 3,2.



Изучена у обследованных первобеременных и становление менструальной функции. Менструальный цикл в основном у всех установились сразу сразу. Длительных нарушений менструального цикла у обследуемых не отмечалось. Учитывая что, неподготовленность шейки матки к родам наиболее часто встречается у первобеременных с «незрелой» и недостаточно «зрелой» шейкой матки, мы решили применить подготовку методом влагалищного введения простогландинового геля ПГЕ2.

Все обследованные 40 первобеременных после поступления были осмотрены акушер гинекологом -проведено акушерское обследование. Все первобеременные ,как было уже отмечено имели следующие акушерские

осложнения: гипертензивный синдром с отставанием роста плода у первобеременных с тяжелой преэклампсией у 6, с перенесенной беременностью (41-42 нед.) у 10 первобеременных с длительным сроком с момента излития околоплодных вод у 9 беременных, с резусе конфликтом, с подозрением на начавшуюся гемолитическую болезнь плода и при групповом (по группе крови) конфликте в результате сенсибилизации - у 4, с маловодием - у 2 первобеременных, с синдромом задержки развития плода - у 3 с сахарным диабетом у 2 беременных. Состояние шейки матки период родовозбуждением оценивали в баллах по шкале Bishop. Шейки матки по данной шкале оцененная менее чем 4 балла, считается “незрелой” (5,7). В акушерской практике ещё пользуются шкалой М. Burunichil, модифицированная Е.Н. Чернухой (9,8).

При оценке шейки матки на 2 балла считается “незрелой”, 3-4 балла недостаточно зрелой, 5.-6 баллов – “зрелой”.

Для родовозбуждения мы применили гландин Е2. Его международное название - динапростон и его лекарственная форма вагинальные таблетки и свечи.

Состав: одна таблетка содержит активное вещество: динапрост 3мг и вспомогательные вещества и таблетка с гравировкой NO на одной стороне фармакологические свойства – действует на гладкую мускулатуру матки. Динопростон связывает на 73% с плазменным альбумином. Аналог простагландина Е2 (PGE2) оказывает стимулирующее влияние на сократительную активность и тонус миометрия. Применяется для индукции родовой деятельности у женщин с доношенной беременностью при отсутствии противопоказаний для матери и плода. Вводится интравагинально в задний свод влагалища в дозе 3мг при отсутствии излития вод.

Побочные действия у матери: тошнота, рвота, гиперактивность матки, артериальная гипотензия или гипертензия диарея и реакция

гиперчувствительности, анафилактический шок, бронхоспазм, аномальные сокращения матки- гипертонус, отслойка плаценты .

У плода -тахикардия, дистресс плода, мертворождаемость .

Исследуемые нами женщины (60) разделены на 2 группы:

I группу- составили 20 беременных с недостаточно “ зрелой” и “незрелой” шейкой матки, которым для родовозбуждения применили простагландин ПГЕ2 -гель в дозе 2мг.

Кроме этого 10 первобеременных аналогично с недостаточно “зрелой” и “незрелой” шейкой матки, которым применили ПГЕ2 в таблетках вводимый как и 1 группе в задний свод влагалища.

При необходимости через 6-8 часов редко у первобеременных вводиме повторно через 6-8 часов вторую таблетку.

Срок беременности у всех обследованных был 37 -42 недел.

Показания:	Перспектив текширув (n=60)
1). ЭГК	7(11,6%)
1.ссз	4(57%)
2. Заболевания почек	2(28,5%)
3.Сахарный диабет	---
4.Заболевания глаз	----
5. ОРВИ	1(14,5%)
2).акушерлик	53(88,4%)
1.Преэклампсия	16(30%)
2. ААА- анамнез	14(26,4%)

3. Переносная беременность	12(22,6%)
4. Антинатал гибел	7(13,2%)
5. Резус конфликт	2(3,4%)
6. ЗВУР	2(3,4%)

Методика подготовки шейки матки и индуцирования родов у первобеременных, при которой введению в задний свод влагалища ПГЕ2-геля предшествует 30 минутный контроль за сердечной деятельностью плода и состоянием маточной активности. Кардиомониторный контроль продолжается в течении часа. В последующем каждые 3 часа необходимо оценивать общее состояние температуру тела артериальное давление и пульс беременной женщины.

3.3. Исход родов у первобеременных.

Изучение исходов индуцированных родов выявили что у 67-70% первобеременных роды завершились через естественны родовой пути у 9,4 - 17,5% было произведено кесарева сечение

В основном показаниями к активному вмешательству явилась отсутствие эффекта от родовозбуждения, острой гипоксии плода и клинически узкий таз и др.

При сравнительном анализа побочных явлений вызванных применением различных доз ПГЕ2 -геля, было выявлено что при использованным большой дозы (3мг) чаще отмечались такие осложнения, как гиперситимуляция матки, ее гипертонус с гиперстимуляций. Наиболее эффективным методом индуцирования родов у первобеременных с недостаточно «зрелой» шейкой матки является влагалищное введение ПГЕ2-геля в дозе 2 мг. При использований этой дозы 2 мг эффективность ПГЕ2 для родовозбуждения такая же, как и применении более высоких доз, но число

осложнений значительно снижено. Период от момента введения ПГ геля до начала родов составил в среднем 16 часов (16-30ч). От приема таблетированной формы ПГ до начала родовой деятельности при первом введении ПГ-геля до начала родовой деятельности в среднем проходило 28 ч(14-42ч). Спонтанное начало родовой деятельности при однократном введении ПГ-геля наблюдалось у 50% первобеременных получавших ПГЕ2-гель и у 25 женщин принимавших в (таблетках) 3 кратное применение ПГ было необходимо у женщин, принимавших таблетки в дозе 3мг. Сравнительная характеристика течения и исходов родов у первобеременных с «незрелой» шейки матки, получавших с целью подготовки шейки матки ПГ в таблетках (3мг) и введение ПГЕ2-геля (2мг), что позволяет значительно увеличить процент спонтанных родов, снизить их продолжительность, а также существенно уменьшить процент родостимуляции, что благоприятно как для матери так (таб1) и плода.

Исход родов у первобеременных с «незрелой» шейкой матки. Таб1.

Показатели	ПГЕ2 в табл. (3мг)		ПГЕ2-гель (2мг)	
	Спонтан начало родов	Индуктиров роды	Спонтан начало	Индуктиров Роды
Исход родов%	10	15	30	10
Длительность родов(ч)	12,7	11,16	9,05	8,27
Экстренное КС%	10			6
Необходимость последующей стимуляции окситоцином		3		2
Оценка новор. на				

1мин <7бал	32			37
Оценка новор. На 5мин.<7бал	2,5			---
Кровотечение в раннем послеродовом периоде %	5			2,5

Наиболее важным аспектом подготовка шейки матки к родам у первобеременных с помощью ПГЕ2-геля (2мг) является значительное снижение частоты кесарева сечения у женщин с незрелой шейкой матки.

Нами также проведено сравнение эффективности цервикального введения ПГЕ2-геля в дозе 0,5мг и влагалищного введения препарата в дозе 3мг с целью подготовки шейки матки. Влагалищное введение ПГЕ2 с целью подготовки шейки матки является более эффективным .

Спонтанным началом родовой деятельности считали наличие 3 схваток в течении 10 минут без амниотомин и при раскрытии шейки матки более 3см через 12-16часов после введения ПГЕ2 геля. При отсутствии родовой деятельности в течение указанного времени назначаем внутривенное введение окситоцина капельно с последующей амниотомией при раскрытии шейки матки 3-4см.

Индицирование родов считается успешном при раскрытие маточного зева не менее 5см .

Отсутствие родовой деятельности в течении 8 часов от начала внутривенного введения капельного окситоцина является критерием неэффективности дальнейшего индицирования родов. В таких случаях роды заканчивают операцией кесаре сечения.

Сравнительный анализ маточной активности показал, что частота и интенсивности показал, что частота и интенсивности показал, что частота и интенсивность маточных сокращений при спонтанных родах ($4,5 \pm 1,0$ сокращения) существенно не отличались от таковых при родах, индуцированы ПГЕ2 ($4,0 \pm 0,7$ сокращений за 10 мин). При спонтанных родах у обследуемых первобеременных интенсивность сокращения матки в активную фазу составила $42,5-11,6$ мм. рт.ст. и не отличалось от таковой при родах индуцированных ПГЕ2 ($42,9 \pm 11,6$ мм. рт.ст. и окситоцином ($38,1 \pm 8,8$ рт.ст.)). В тоже время продолжительность родов индуцированных ПГ, была меньше ($8,27 \pm 0,48$ ч), чем при использовании окситоцина ($9,1 \pm 3,75$ ч).

Подготовка родовых путей и индуцирование родов ПГ может независимо от формы их применения привести к специфическим (локальным и неспецифическим (системным) осложнениям. В нашем проследовании только в одном случае наблюдалось специфическое осложнение дистресс синдром плода, с брадикардией, но после проведенных лечебных мероприятий состояние плода нормализовалось.

Одним из грозных осложнений индуцированных ПГ родов является гиперстимуляция матки. Клинически гиперстимуляция проявляется 5 и более сокращениями матки в течении 10 минут с продолжительностью сокращением 2 минуты и более. В наших исследованиях гиперстимуляция матки не наблюдалось. Таким образом, наиболее эффективным методов подготовки шейки матки к родам и индуцирование родов у первобеременных с «незрелой» шейкой матки является цервикальный метод введения ПГЕ2-геля ПГЕ2 в дозе 0,5мг.

При недостаточно «зрелой» шейки матки оптимальном является ПГЕ2-геля в дозе 2мг.

Применение ПГ в минимальной дозе позволяет снизить до минимума процент специфических и неспецифических осложнений.

Применение ПГЕ2 -геля в более высоких дозах (3мг) увеличивает частоту неспецифических осложнений.

Учитывая, что неподготовленность шейки матки часто встречается у первобеременных вопросы подготовки шейки матки к родам являются актуальным.

С целью родовозбуждения и индукции родов нами использован простагландин ПГЕ2 у первобеременных с различными акушерским осложнениями и с экстрагинетальной патологией.

3.4.Влияние гормональной подготовки к родам организма первобеременной на эффективность простагландина при родовозбуждении и индукции.

Проведенные исследования показали что, оптимальной дозой протаглангандина Е2 для родовозбуждения и для родостимуляции является доза 2мг при «незрелой» и недостаточно «зрелой» шейки матки. Применение этой оптимальной дозы привело к снижению осложнений в родах. Увеличилось к во спонтанных родов и уменьшились показатели кесарево сечения у первобеременных . При применили оптимальной дозы Е2 2мг - геля в задний свод и в дозе 0,5мг интрацервикально возможные осложнения родовозбуждения наблюдались редко.

Осложнения у плода брадикардия было только в одном случае.

Гиперстимуляция матки-наблюдался в одном случае которых после принятых мер состояние нормализовалось. Положительный эффект при применении простагландинов для родовозбуждения, зависит от готовности организма беременной к родам. Готовность организма женщины к родам определится появлением структурных и функциональных изменений наступающий перед родами именно в матке.

Как известно о неподготовленности организма женщины к родам свидетельствует наличие «незрелой» и недостаточно «зрелой» шейки матки.

Размягчение шейки матки происходит за счет изменения ее коллагеновой ткани под влиянием гормональных сдвигов в организм беременной перед родами: ретракция мышечных волокон тела матки, возможно обусловленная влиянием простагландинов, приводит к укорочению длины шейки матки.

Созревание шейки матки есть результат биохимических изменений под влиянием увеличения перед родами содержания в организме беременной эстрадиола т.е идёт насыщение организма эстрогенами, и в тоже время в конце беременности происходит уменьшение количество прогестерона и связанное с этим повышение уровня простагландинов. К концу беременности уровень эстрогенов достигает пика, то есть наступает готовность организма беременной к родам.

При осложнениях беременности таких как тяжелая преэклампсия перенашивания беременности, синдром задержки развития плода, иммуноконфликтная беременность и при наличии экстрагинетальных заболеваний сердца, легких, гипертензивного синдрома, сахарного диабета и др. и при сроках беременности 36-43 нед. и иногда рани нами выставлялись показания к досрочному прерыванию беременности при неподготовленности организма женщины к родам. С целью выяснения влияния на эффективность простагландинов при меняемых с целью родовозбуждения уровня эстрогенов, гестагенов и гонадотропных гормонов нами изучено содержание этих гормонов в крови у 20 первобеременных у которых имелись показания для родоразрешения: у 2 первобеременных в 38 недели беременность осложнилась тяжелой преэклампсией, и у 3 первобеременных была сенсбилизация по резус фактору, у 1 женщины беременность осложнилась почечной гипертензией, на фоне хронического пиелонефрита, в

36 недель, у 2 женщин при беременности 38-39недел внутриутробно погиб плод, и 2 первобеременных показанием к родоразрешению было маловодии и 1 женщины сахарный диабет у 2 первобеременных показанием к родоразрешению было маловодия у 1 женщин сахарный диабет у 2 первобеременных родовозбуждения было показано из-за дистресса плода у 2 женщин была переносенная беременность.

У всех этих первобеременных перед началом родовозбуждения в крови определит показатели гонадотропных и половых гормонов с целью выяснения влияния их содержания на эффективность применения простагландинов при его локальном применении с целью индукции родов. Применяли ПГЕ2 в оптимальной дозе (2мг).

Результаты исследований показали:

Таб. 3,4.

Показатели содержания гонадотропных и половых гормонов у первобеременных перед родовозбуждением.

Гормон	1 гр.	2 гр.	Норма содержим гормонов
ФСГ МГ/мл	12,41+0,4*	5,84 ±0,9*	4,9-10,4
ЛГ МЕ/мл	12,92± 0,7	15,26± 0,8	0,5-12
Эстрадиол	65,7± 2,4*	123,7±3,7*	360-540
Прогестерон н.моль/л	3,23± 0,5	3,08±0,1	До 10

Уровень гонадотропных, половых гормонов гонадотропных гормонов соответствовал несколько выше нормы но содержание эстрогенов был ниже показателей нормы особенно фолликулостимулирующий (12,41 + 0,4), а лютеинизирующий гормон увеличен значительно

(5803,8 ± 65,1) при нормальном показатель (360-540)

А показатели эстрадиола были близки к показателем нормы ($123 \pm 3,7$ и $65,73 \pm 2,4$) при показателях нормы (130-370 мл). после применения простагландина с целью родовозбуждения показатели гонадотропных и половых гормонов момента изменились.

Таким образом, уровень гонадотропных и половых гормонов на влияют на эффективность применения простагландинов.

Заключение

Когда родовой акт начинается при отсутствии биологической готовности к родам, он носит затяжной характер и в половине случаев осложняется аномалией родовой деятельности и несвоевременным излитием околоплодных вод. В нашем регионе где ранние браки встречаются довольно часто и соответственно беременность у них, особенно у юных первобеременных протекает различными с осложнениями. За последние 10 лет отмечается рост частоты кесарева сечения у первобеременных и составляет более 25% и превалирует кесарево сечение произведенное в экстренном порядке (44%). Перенесенное первое кесарево сечение оказывает влияние на последующую детородную функцию женщины и из некоторых возникает бесплодие, не вынашивание и нарушение менструального цикла. Увеличение кесарев о сечения у первобеременных ведет к увеличению женщин с рубцом на матке, что нередко может является показанием к переведению повторной операции кесарево сечения. Кесарево сечения следует относить к разряду сложных оперативных вмешательств а высокой частотой осложнений на всех этапах операции и в послеоперационном периоде. Особого внимания заслуживает состояния здоровья новорожденных у первобеременных женщин.

Одним из показателем, характеризующих состояния новорожденных является асфиксия, так у первобеременных путем кесарева сечения в

асфиксии родились 2,1%, с перинатальным повреждением УНС в 26,2% осовенно при экстренной операции.

Соответственно снижаются показатели родов через естественные родовые пути. Тем более при детальном анамнеза было выявлено, что у 26,1% женщин необходимые показания для проведения кесарево сечения отсутствовали, поэтому необходим очень серьезный подход к определению показаний к операции к.с, у первобеременных.

Все эти первобеременные поступили в роддом, и при обследовании их почти у них обнаружены различной степени «незрелости» шейка матки. Доказано что для родоразрешения через естественные родовые пути важным является состояние шейки матки. Для родовозбуждения мы применили гландин Е2. Его международное название -динапростон и его лекарственная форма вагинальные таблетки и свечи.

Состав: одна таблетка содержит активное вещество: динапрост 3мг и вспомогательные вещества и таблетка с гравировкой NO на одной стороне фармакологические свойства – действует на гладкую мускулатуру матки. Динопростон связывает на 73% с плазменным альбумином . Применяется для индукции родовой деятельности у женщин с доношенной беременностью при отсутствии противопоказаний для матери и плода.

Исследуемые нами женщины (60) разделены на 2 группы: I группу-составили 20 беременных с недостаточно “ зрелой” и “незрелой” шейкой матки, которым для родовозбуждения применили простагландин ПГЕ2 -гель в дозе 2мг.

Кроме этого 10 первобеременных аналогично с недостаточно “зрелой” и “незрелой” шейкой матки, которым применили ПГЕ2 в таблетках вводимый как и I группе в задний свод влагалища.

При необходимости через 6-8 часов редко у первобеременных вводиме повторно через 6-8 часов вторую таблетку.

Срок беременности у всех обследованных был 37 -42 недел.

Методика подготовки шейки матки и индуцирования родов у первобеременных, при которой введению в задний свод влагалища ПГЕ2-геля предшествует 30 минутный контроль за сердечной деятельностью плода и состоянием маточной активности. Изучение исходов индуцированных родов выявили что у 67-70% первобеременных роды завершились через естественны родовой пути у 9,4 -17,5% было произведено кесарева сечение

В основном показаниями к активному вмешательству явилась отсутствие эффекта от родовозбуждения, острой гипоксии плода и клинически узкий таз и др.

При сравнительном анализа побочных явлений вызванных применением различных доз ПГЕ2 -геля, было выявлено что при использованным большой дозы (3мг) чаще отмечались такие осложнения, как гиперситимуляция матки, ее гипертонус с гиперстимуляций. Наиболее эффективным методом индуцирования родов у первобеременных с недостаточно «зрелой» шейкой матки является влагалищное введение ПГЕ2-геля в дозе 2 мг. При использований этой дозы 2 мг эффективность ПГЕ2 для родовозбуждения такая же, как и применении более высоких доз, но число осложнений значительно снижено. Период от момента введения ПГ геля до начала родов составил в среднем 16 часов (16-30ч). От приема таблетированной формы ПГ до начала родовой деятельности при первом введении ПГ-геля до начала родовой деятельности в среднем проходило 28 ч(14-42ч). Спонтанное начало родовой деятельности при однократном введении ПГ-геля наблюдалось у 50% первобеременных получавших ПГЕ2-гель и у 25 женщин принимавших в (таблетках) 3 кратное применение ПГ было необходимо у женщин, принимавших таблетки в дозе 3мг. Сравнительная характеристика течения и исходов родов у первобеременных с «незрелой» шейки матки, получавших с целью подготовки шейки матки ПГ в таблетках (3мг) и введение ПГЕ2-геля (2мг), что позволяет значительно увеличить процент ыспонтанных родов, снизить их продолжительность, а

также существенно уменьшить процент родостимуляции, что благоприятно как для матери так (таб1) и плода.

Исход родов у первобеременных с «незрелой» шейкой матки. Наиболее важным аспектом подготовка шейки матки к родам у первобеременных с помощью ПГЕ2-геля (2мг) является значительное снижение частоты кесарева сечения у женщин с незрелой шейкой матки.

Нами также проведено сравнение эффективности цервикального введения ПГЕ2-геля в дозе 0,5мг и влагалищного введения препарата в дозе 3мг с целью подготовки шейки матки. Индицирование родов считается успешном при раскрытие маточного зева не менее 5см .

Отсутствие родовой деятельности в течении 8 часов от начала внутривенного введения капельного окситоцина является критерием неэффективности дальнейшего индицирования родов. В таких случаях роды заканчивают операцией кесаре сечения.

Положительный эффект при применении простагландинов для родовозбуждения, зависит от готовности организма беременной к родам. Готовность организма женщины к родам определится появлением структурных и функциональных изменений наступающий перед родами именно в матке.

Как известно о неподготовленности организма женщины к родам свидетельствует наличие «незрелой» и недостаточно «зрелой» шейкой матки.

Размягчение шейки матки происходит за счет изменения ее коллагеновой ткани под влиянием гормональных сдвигов в организм беременной перед родами: ретракция мышечных волокон тела матки, возможно обусловленная влиянием простагландинов, приводит к укорочению длины шейки матки.

Созревание шейки матки есть результат биохимических изменений под влиянием увеличения перед родами содержания в организме беременной эстрадиола т.е идёт насыщение организма эстрогенами, и в тоже время в конце беременности происходит уменьшение количество прогестерона и связанное с этим повышение уровня простагландинов.

Таким образом, наиболее эффективным методов подготовки шейки матки к родам и индицирование родов у первобеременных с «незрелой» шейкой матки является цервикальный метод введения ПГЕ2- геля ПГЕ2 в дозе 0,5мг.

При недостаточно «зрелой» шейки матки оптимальном является ПГЕ2- геля в дозе 2мг.

Применение ПГ в минимальной дозе позволяет снизить до минимума процент специфических и неспецифических осложнений.збуждения уровня эстрогенов, гестагенов и гонадотропных гормонов нами изучено содержание этих гормонов в крови у 20 первобеременных у которых имелись показания для родоразрешения.

Выводы:

1)Применяемый простагландин E2 для родовозбуждения наиболее эффективный считается доза его 2мг в виде геля вводный в задний свод.

2) Исход родов, как для матери так и для новорожденного при применили этой оптимальной дозы для родовозбуждения были безопасным.

3) Изучение уровня эстрогенной насыщенности организма первобеременной перед родовозбужденнем на эффективность применения ПГ для родовозбуждения, не влияет.

Практические рекомендации:

Применения у первобеременных локально в задний свод влагалища простагландина E₂ в эффективной дозе (2мг) при определенном показаний и противопоказаний для индукции родов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Абрамченко В.В. ,Новиков Е.И. , Омелянюк Е. В. -В книги: Простагландины и кровообращение. Ереван, 1998, с 58-62.
2. Абрамченко В.В. ,Новиков Е.И. – Акуш. и гин., 1986,№ 9,с. 18-20.
3. Абрамченко В.В. ,Новиков Е.И. , Омелянюк Е. В.- Вопр . охр. мат.,1990, №5, с. 70-74.

4. Методические рекомендации по люминесцентной кольпоцитологической диагностике в акушерской практике ./ Абрамченко В.В. Пророкова В.К., Матвеева О.Ф. и др. 1990.
5. Земляная В.П. -Акуш. и гин. 1994, №11.,с. 20-28.
6. Калганова Р.И. , Орлова В.Г., Тохиян А.А. -В.кн. Всесоюзный съезд акушеров-гинекологов. 13-й. Тезисы докладов М., 2021.,288-289.
7. Когай К.А. -В кн. Готовность организма к родам ./Под ред. Ю.И. Новикова. Л.,2022,с 77-89.
8. Михайленко Е.Т. Слабость родовой деятельности. Киев, 2023.
9. Новиков Е.И. Подготовки беременных к родам инфузиями сибетина и местным (вагинальным) применением простагландинов. Автореф. Дис. Канд. Л. 2022.
10. Персианинов Л.С. Железнов В.И. Богоявленская Н.В. Физиология и патология сократительной деятельности матки М.2023. с. 144-146.
11. Сатановская Е.А. -В кн. Готовность организма к родам /Под ред. Ю. И. Новикова Л. 2021, с 72-75.
12. Тохиян А.А. Особенности родовой деятельности в зависимости от степени зрелости шейки матки и содержания эстрогенов и прогестерона в плазме крови. Автореф. Дис. Канд. М.2021.
13. Хечинашвили Г.Г. Клиническое значение определения готовности организма женщины к родам Л.,2022.
14. Хечинашвили Г.Г. -В. Кн. Готовность организма к родам /Под ред. Ю.И.Новикова Л., 2021,с 20.
15. Современные методы подготовки беременных к родам.Метод. рекомендации ./Хечинашвили Г.Г. Абрамченко В.В. Волков Ю.Л. и др. Л1 2022.

16. Beazley J.M. -Am. J. Obstet. Gynec. 2021. V. 133. P. 94. -92/
17. Conrad J. T. Veland K. -Ibid., p. 15-16.
18. Богданова Т.П.//Акуш и гин. -2021-№7. -С 14-16
19. Громова А.М. Прогнозирование и профилактика преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности: Автореф. Дис. Д-ра мед. Наук.-М., 2022.
20. Керекеш Л. Домокан Н.// Здравоохр Туркменистана.- 2021-№2. -С 73-76.
21. Паллади Г.А., Попушой О.И. Здравоохранение (Кишинев) -2020.-№7.- С.9-10
22. Чернуха Е.А., Ботвин М.А., Николаева Е.И., и др.//Акуш. и гин. -2021.-№3-С.7-27.
23. Чернуха Е.А.Родовой блок. -М.,2021.
24. Кул А. Над,, Лампэ Л.-Вопр. Охр. мат. 2022.№10.с 73-88.
25. Cordon -wright A.P. Elder M.G. -Brit. J. Obstet. Gyanec . 2021,v.98,p.42-46.
26. Craft J. Yovich J. -Lancet, 2022,v,3,p.212-214.
27. Gross W. G. Pitkin A.M. - Obstet. Gyanec 2000v. 51, p.506-508,
28. Hefni M.A. Levis G.A. -Brit . J. Obstet. Gyanec., 2020, v.97.,p. 707-720.
29. Husslein P., Crunberger W., Huber J.-Z. Geburtsh. Perinat., 2020, Bd184, S. 267-274.
30. Jagani N., Schulman H., Fleiscker A.et al. - Obstet. Gyanec., 2022, v.59,21-26.
31. Khanna N.M. Sarim J.P.S., Nandi R.C.et.al.Contraseption,2002,v. 21,p 29-40.
32. Kheo P.P.T., Kalshekar M., Jogee M. et.al. -Europ J. Obstet. Gyanec., 2003, v.130, p. 748-753

33. Kleisse H.R. Rest M., Nattolin F. et al.- Am.J. Obstet. Gynec., 2021, v.130.p.748-753.
34. Laursen N. H., Wilson K. H. -Ibid., 2022, v.127, p.609-611.
35. Lippert T.H. -Arch . Gynec., 2021,v. 227, p. 171-179.
36. Lippert T. H., Modly T.-J. Obstet. Gynec. Brit. Cwith, 2000 ,v. 80, p. 1025-1027.
37. Mackenzie J. Z., Embrey M. P.-Brit. J. Obstet. Gynec., 2020, v.86, p.167-170.
38. Maclennan A.H., Green R.C., Bryant -Greenwood G.D. et.al- Obstet. Gynec., 2020, v. 58, p.601-608.
39. Orr. J.W., Jr., Huddleston J.F. Goldenberg R.L. et.al, - Ibid., 2002 v. 53, N/ 3, Suppl., p. 56S-58S.
40. Oury J. F., Breat G., Blot R. et.al.- Rev. Frenc. Gynec. Obstet., 2020, v. 76, p.607-610.
41. Quinn M.A., Murphy A.J. Kuhu R.J. et.al- Brit.J. Obstet. Gynec. 2021, v. 88. P.643-644.
42. Saton K., Yasumisu T., Takuoka H. et.al.- Brit. J. Obstet .Gynec., 2021,v.133,p.886-890.
43. Shepherd J., Knuppel R.- Clin.Perinatal., 2021, v. 8,.p. 49-62.
44. Stus S.J. Dresser B.L., Otte T.E. et.al. – Am. J. Obstet. Gynec., 2002, v. 140, p. 415-419.
50. Berstein P., Leyland N., Gurland P. et.al.// Amer.J. Obstet. Gynec.- 2021.- Vol. 156.-P. 336-340.
51. Boyd J. E. Obstetricians Report.(Queen Charlotte's Hospital).-London.-2020.
59. Hallak M, Atad J., Auslender R. et al.// The word Congress on labor and Delivery,

60. Hauth J.C., Cuningham F.G. Whaley P.L. //Obstet. Gynec.- 2020 - Vol-49. – P.523-526.
- 61.Ivanisevic M., Deimis I.// Laundanski T., Czechowsci N.Welfel.I // Ibid -P. 287.
- 62.Laundanski T., Czechowsci N.Welfel.I // Ibid -P. 287.
- 63.**Lindmark G., Nilsson B.A. // Acta obstet gynec. Scand. – 1977.-Vol. 56.- P. 87-94.
- 64.Mahmood T.A. //Europ.J. Obstet. Gynec.-2021.- Vol. 33.- P. 169-175.
- 65.** Motter. W., Ralph G., Lichtenegger W. Et.al// Wein. Klin. Wshr.-2020. -Bd. 99. S. 265- 268.
66. Norchi S., Zanini A., Ragusa A. Et.al// Int.J. Gynaec. Obstet-2020.- Vol. 42.- P.103-107.
67. Sherpherd J.Y., Bennet V. J., Laurece D.// Obstet.Gynec.-2021 -Vol. 58, N 5.- P. 596-600.
- 68.Shimon D., Lewinsky R.M., Gonen R.// The world Congress on labor and Delivery, 1-st. -Jerusalem,2020-P.51.
69. Steer P.J., Little D.J.// Brit. J. Obstet. Gynec. -2021. Vol.113 , N 2.- P.212.
70. Suska P., Suskova E., Holoman K. et.al// The world Congress on labor and Delivery, 1-st.- Jerusalem, 2020-P.253.
71. Vakhariya Y. R. Sherman A. J. // Am. J. Obstet. Gynec. -2020.-vol 113, N2.- P.212.
- 72.Wigvist J., Norstrom A., Wigvist N. // Acta obstet. Gynec. Scand. -2020-Vol.65. -P. 485- 592.
73. Zaidise I., Fishman A., Weisman A. // The world Congress on labor and Delivery, 1st -jerusalem, 2021.-P.301.
- 74.Zanini A., Norchi A. A. // Amer. J. Obstet. Gynec. -2020.- Vol. 76, N4.-P. 681-683.

- 75.Laursen N. H., Wilson K. H. -Ibid., 2021, v.127, p.609-611.
- 76.Lippert T.H. -Arch . Gynec., 1979,v. 227, p. 171-179.
- 77.Lippert T. H., Modly T.-J. Obstet. Gynec. Brit. Cwith, 1973 ,v. 80, p. 1025-1027.
- 78.Mackenzie J. Z., Embrey M. P.-Brit. J. Obstet. Gynec., 1979, v.86, p.167-170.
- 79.Maclennan A.H., Green R.C., Bryant -Greenwood G.D. et.al- Obstet. Gynec., 1981, v. 58, p.601-608.
- 80.Orr. J.W.,Jr., Huddleston J.F. Goldenberg R.L. et.al, - Ibid., 1979, v. 53, N/ 3, Suppl., p. 56S-58S.
- 81.Oury J. F., Breat G., Blot R. et.al.- Rev. Frenc. Gynec. Obstet., 1981, v. 76, p.607-610. Craft J. Yovich J. -Lancet, 1978,v,2,p.208-212.
82. Gross W. G. Pitkin A.M. - Obstet. Gyanec 1978v. 51, p.606-608,
83. Hefni M.A. Levis G.A. -Brit . J. Obstet. Gyanec., 1980, v.87.,p. 606-608.
84. Husslein P., Crunberger W., Huber J.-Z. Geburtsh. Perinat., 1980, Bd184, S. 267-274.
85. Jagani N., Schulman H., Fleiscker A.et al. - Obstet. Gyanec., 1982, v.59,21-26.
86. Khanna N.M. Sarim J.P.S., Nandi R.C.et.al.Contraseption,1980,v. 21,p 29-40.
87. Kheo P.P.T., Kalshekar M., Jogee M. et.al. -Europ J. Obstet. Gyanec., 1981, v.130, p. 748-753
88. Kleisse H.R. Rest M., Nattolin F.et al.- Am.J. Obstet. Gyanec., 1978, v.130.p.748-753.
- 89.Saton K., Yasumisu T., Takuoka H. et.al.- Brit. J. Obstet .Gynec., 1979,v.133,p.886-890.
- 90.Shepherd J., Knuppel R.- Clin.Perinatal., 1981, v. 8.,p. 49-62.

91. Смит Э.М., Гроссер Т., Ван М., Ю-Й, Фитцджеральд Г.А. Простаноиды в здоровье и болезнях. *J Lipid Res.* 2009; 50 : S423–428. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Тилли С.Л., Коффман Т.М., Коллер Б.Х. Смешанные сообщения: модуляция воспаления и иммунных ответов простагландинами и тромбоксанами. *J Clin Invest.* 2001; 108 : 15–23. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Нарумия С., Фитцджеральд Г.А. Генетический и фармакологический анализ функции простаноидных рецепторов. *J Clin Invest.* 2001; 108 : 25–30. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Брейер Р.М., Багдассарян С.К., Майерс С.А., Брейер М.Д. Простаноидные рецепторы: подтипы и передача сигналов. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001; 41 : 661–690. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, Ogawa K, Kenmotsu K, Takamori Y, Ichimasa M, Sugamura K, Nakamura M, Takano S, Nagata K. Простагландин D2 избирательно индуцирует хемотаксис в Т-хелперных клетках 2 типа, эозинофилах и базофилах через семимембранный рецептор CRTN2. *J Exp Med.* 2001; 193 : 255–261. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Пирс К.Л., Фуджино Х., Сринивасан Д., Реган Дж. У. Активация изоформ простаноидных рецепторов FP приводит к Rho-опосредованным изменениям морфологии клеток и клеточного цитоскелета. *J Biol Chem.* 1999; 274 : 35944–35949. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Natae N, Sugimoto Y, Ichikawa A. Рецепторы простагландина: достижения в изучении передачи сигналов рецептора EP3. *J Biochem.* 2002; 131 : 781–784. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Уилсон С.Дж., Макгинли К., Хуанг А.Дж., Смит Э.М. Гетеродимеризация альфа- и бета-изоформ человеческого рецептора тромбоксана усиливает

передачу сигналов изопростана. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 352 : 397–403. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

99. Wilson SJ, Roche AM, Kostetskaia E, Smyth EM. Димеризация человеческих рецепторов простаглицлина и тромбоксана облегчает опосредованное тромбоксановым рецептором образование цАМФ. *J Biol Chem.* 2004; 279 : 53036–53047. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

100. McGraw DW, Mihlbachler KA, Schwarb MR, Rahman FF, Small KM, Almoosa KF, Liggett SB. Рецепторы простаглицлина-EP1 гладких мышц дыхательных путей напрямую модулируют бета2-адренорецепторы в рамках уникального гетеродимерного комплекса. *J Clin Invest.* 2006; 116 : 1400–1409.

101. Funk CD. Простаглицлины и лейкотриены: достижения в биологии эйкозаноидов. *Наука.* 2001; 294 : 1871–1875. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

102. Самуэльссон Б., Моргенштерн Р., Якобссон П.Дж. Мембрана простаглицлин Е-синтаза-1: новая терапевтическая мишень. *Pharmacol Rev.* 2007 ; 59 : 207–24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

103. Таниока Т., Накатани И., Семмио Н., Мураками М., Кудо И. Молекулярная идентификация цитозольной простаглицлин Е2-синтазы, которая функционально связана с циклооксигеназой-1 в непосредственном биосинтезе простаглицлина Е2. *J Biol Chem.* 2000; 275 : 32775–32782. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

104. Накатани Ю., Хоконохара Ю., Какута С., Судо К., Ивакура Ю., Кудо И. Нокаут-мыши, лишённые cPGES / p23, конститутивно экспрессируемого синтетического фермента PGE2, смертельны в перинатальном случае. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 362 : 387–392. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

105. Якобссон П.Дж., Торен С., Моргенштерн С., Самуэльссон Б. Идентификация простаглицлин Е-синтазы человека: микросомальный, глутатион-зависимый, индуцибельный фермент, составляющий

потенциальную новую лекарственную мишень. *Proc Natl Acad Sci US A*. 1999; 96 : 7220–7225. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

106. Mancini JA, Blood K, Guay J, Gordon R, Claveau D, Chan CC, Riendeau D. Клонирование, экспрессия и повышающая регуляция индуцибельной простагландин Е синтазы крысы во время индуцированного липополисахаридом пирезиса и индуцированного адьювантом артрита. *J Biol Chem*. 2001; 276 : 4469–4475. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

107. Thorén S, Jakobsson PJ. Координировать повышающую и понижающую регуляцию глутатион-зависимой простагландин Е-синтазы и циклооксигеназы-2 в клетках A549. Ингибирование NS-398 и лейкотриеном С4. *Eur J Biochem*. 2000; 267 : 6428–6434. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

108. Murakami M, Naraba H, Tanioka T., Semmyo N, Nakatani Y, Kojima F, Ikeda T, Fueki M, Ueno A, Oh S, Kudo I. Регулирование биосинтеза простагландина Е2 с помощью индуцируемой мембраносвязанной простагландин Е2-синтазы, которая действует совместно с циклооксигеназой-2. *J Biol Chem*. 2000; 275 : 32783–32792. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

109. Trebino CE, Stock JL, Gibbons CP, Naiman BM, Wachtmann TS, Umland JP, Pandher K, Lapointe JM, Saha S, Roach ML, Carter D, Thomas NA, Durtschi VA, McNeish JD, Hambor JE, Jakobsson PJ, Карти Т.Дж., Перес-младший, Аудоли Л.П. Нарушение воспалительной и болевой реакции у мышей, лишенных индуцибельной простагландин-Е-синтазы. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2003; 100 : 9044–9049. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

110. Камей Д., Ямакава К., Такегоши Ю., Миками-Наканиши М., Накатани И., О-Иши С., Ясуи Х., Адзума Ю., Хирасава Н., Охучи К., Кавагути Н., Исикава Ю., Исии Т., Уэмацу С., Акира С., Мураками М., Кудо И. Снижение

болевой гиперчувствительности и воспаления у мышей, лишенных микросомальной простагландин Е-синтазы-1. *J Biol Chem.* 2004; 279 : 33684–33695. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

111. Ван М., Зукас А.М., Хуэй Й., Риччиотти Э., Чистый Э., Фитцджеральд Г.А. Делеция микросомальной простагландин Е-синтазы-1 увеличивает простагландин и замедляет атерогенез. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2006; 103 : 14507–14512. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

112. Brenneis C, Coste O, Schmidt R, Angioni C, Popp L, Nusing RM, Becker W., Scholich K, Geisslinger G. Последствия измененных паттернов эйкозаноидов для ноцицептивного процессинга у мышей с дефицитом mPGES-1. *J Cell Mol Med.* 2008; 12 : 639–648. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

113. Brenneis C, Coste O, Altenrath K, Angioni C, Schmidt H, Schuh CD, Zhang DD, Henke M, Weigert A, Bruene B, Rubin B, Nusing R, Scholich K, Geisslinger G. Противовоспалительная роль микросомальных простагландин Е-синтаза-1 в модели нейровоспаления. *J Biol Chem.* 12 ноября 2010 г. ; [Еpub перед печатью] [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

114. Джания Л.А., Чандрасекхаран С., Баклунд М.Г., Фоли Н.А., Сноуварт Дж., Ван И.М., Кларк П., Одоли Л.П., Коллер Б.Х. Микросомальная простагландин Е-синтаза-2 не важна для биосинтеза простагландина E2 in vivo. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2020; 88 : 73–81. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]