

## ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЯМОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОПИАТНЫМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ ЧЕЛОВЕКА, ИНДУЦИРОВАННОЙ ОКСИТОЦИНОМ, НА МОДЕЛИ РОДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ИЗОЛИРОВАННЫХ ПОЛОСКАХ МИОМЕТРИЯ

© А. Г. Киселёв<sup>1</sup>, А. Г. Савицкий<sup>2</sup>, Е. С. Орлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>СПбГБУЗ «Родильный дом № 10», Санкт-Петербург

■ В эксперименте на 38 изолированных полосках миометрия (в условиях опыта *in vitro*) показана возможность оценки характера сокращений миометрия как модели родов. Проведена запись сокращений, вызванных как предварительным растяжением полосок, так и сокращений, индуцированных окситоцином. Выявлены изменения в ритме и амплитуде сокращений на фоне опиатов и блокаторов кальциевых каналов, показан синергизм действия, говорящий о реализации действия опиатов на сократительную активность полосок миометрия через кальциевые каналы.

■ **Ключевые слова:** кальциевые каналы; опиоиды; полоски миометрия; мышца матки человека; окситоцин; блокаторы кальциевых каналов.

## OPIATE ANALGESICS AS POSSIBLE MECHANISMS FOR DIRECT REGULATION OF HUMAN OXYTOCIN-INDUCED UTERINE ACTIVITY TESTED ON LABOR MODEL IN EXPERIMENT WITH ISOLATED STRIPS OF MYOMETRIUM

© A. G. Kiselev<sup>1</sup>, A. G. Savitskiy<sup>2</sup>, E. S. Orlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>SPbSBI "Maternity hospital N 10", Saint Petersburg, Russia

■ In this experiment on 38 isolated strips of myometrium (under the experimental conditions *in vitro*) we have demonstrated the possibility to assess the nature of myometrium contractions as a model of labor. We have recorded contractions caused by pre-stretching bands as well as contractions induced by oxytocin. We have identified the changes in the rhythm and amplitude of contractions in the background of opiates and calcium channel blockers, and demonstrated synergistic effect of opiates acts of on the contractile activity of the myometrium strips through calcium channels.

■ **Keywords:** calcium channels; opioids; strips of myometrium; the muscle of the human's uterus; oxytocin; calcium channel blockers.

### Актуальность

Изучению регуляции родовой деятельности в современном акушерстве уделяется много внимания, и, несмотря на наличие огромного арсенала регулирующих средств, проблема не получила оптимального решения. Известно, что опиатная система организма входит в основную систему регуляции всех физиологических процессов, не исключена ее роль и в регуляции родовой деятельности. Являясь частью противоболевой антиноцицептивной системы, эндогенная опиатная система участвует в аутоаналгезии родов, а уровень секреции эндогенных опиатных пептидов при болевой нагрузке в родах, по-видимому, генетически детерминирован. Нами было впервые изучено влияние различных концентраций препаратов: агонистов мю-опиатных рецепторов (промедола, фентанила, трамала) и агонистов — антагонистов (стадола и фортрала) на сократи-

тельную активность изолированных полосок миометрия рожениц. Известно, что воздействие опиоидных препаратов на сократительную активность матки широко и довольно давно используется для регуляции родовой деятельности, но механизм этого действия опиоидов не изучен. Роль эндорфинной системы в регуляции сократительной активности матки в родах также обсуждается достаточно давно, так, по данным F. Facchinetti et al. (1982), повышение в плазме крови опиатоподобных пептидов напрямую связано с количеством интенсивности маточных сокращений, болью и стрессом в родах [5]. Несмотря на то что механизм действия опиатов через быстрые натриевые каналы нейронов и наличие полиморфности опиатных рецепторов доказаны рядом экспериментов в работах Ю. А. Игнатова (2003), все же влияние опиоидов на кальциевые и калиевые каналы гладкой мускулатуры и, в частно-

сти, миометрия остается малоизученным фактом лежащим в основе регуляции сократительной способности миометрия. Нами предпринята попытка доказать влияние опиоидных анальгетиков разных групп и классов на сократительную активность изолированных полосок миометрия в эксперименте и обозначить возможные механизмы и точки приложения действия опиоидов на регуляцию сокращений мышечных волокон миометрия.

### Цель работы

Изучить механизмы влияния различных групп опиоидных анальгетиков на сократительную активность мышцы матки при индукции сокращения окситоцином в эксперименте *in vitro* с полосками миометрия человека.

### Материалы и методы исследования

Изучали сократительную деятельность матки на изолированных полосках миометрия, полученных от 38 женщин, родоразрешенных в срок путем операции кесарева сечения. Полоски миометрия биопсировали из верхней части разреза в области нижнего сегмента матки, препарировали при комнатной температуре до получения 4 полосок длиной 10 мм и диаметром 1,5 мм. Полученные полоски опускали в раствор Кребса и хранили 12 часов в холодильнике при температуре +5 °С с целью химического разрушения лекарственных средств, вводимых при наркозе. Затем полоски миометрия фиксировали в термостатической ванночке объемом 5 мл. Верхний конец мышцы соединяли с изометрическим датчиком, а нижний конец неподвижно прикрепляли к дну лампочки, через который пропускали раствор Кребса с температурой 37 °С, рН 7,4 и насыщенностью 5% CO<sub>2</sub> и 95% O<sub>2</sub>. Запись изометрических сокращений производили на самописце КСП-4 со скоростью ленты 200 мм в час. Затем после растяжения полосок миометрия в изометрическом режиме 10 миллиньютонов в потоке омывания 2 мл в минуту наблюдали в течение 3 часов спонтанные сокращения, в среднем 10 сокращений в час. После установления в течение 1 часа спонтанной активности полоски миометрия (рис. 1) приступали к регистрации усиления сократительной активности окситоцином в концентрации  $10 \times 10^{-4}$  мг/мл МЕ/мл до получения стабильного ритма и амплитуды сокращений полоски гладкой мышцы (рис. 2).

На первом этапе экспериментального исследования проведено 38 опытов на полосках миометрия в возрастающих дозировках акаждого из опиоидов с регистрацией сократительной способности миометрия. На втором этапе постав-

лено 108 экспериментов в возрастающих концентрациях блокаторов ионных каналов на фоне стандартной анальгезирующей дозировки каждого из опиоидов. В 38 опытах сокращение полосок миометрия модулировали путем введения в раствор, омывающий мышцы, в потоке определенной стандартной концентрации окситоцина для получения стандартной калибровочной мышечной активности в режиме имитации схваток при родовой деятельности (по методике С.А. Шелковникова, 1996) [3, 4]. В каждом эксперименте проводили оценку изменений частоты сокращений в час, амплитуды в мм, силы сокращения в ньютонах, работы сокращения, длительности сокращений и времени расслабления мышцы, определяли величину систолы сокращения, длительность плато и диастолы, измеряли динамику величины базального (исходного) тонуса мыш-

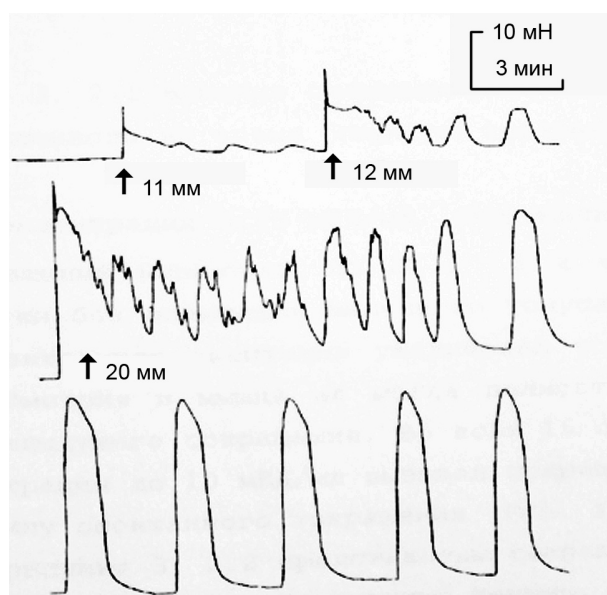


Рис. 1. Спонтанные сокращения полоски миометрия при ее растяжении

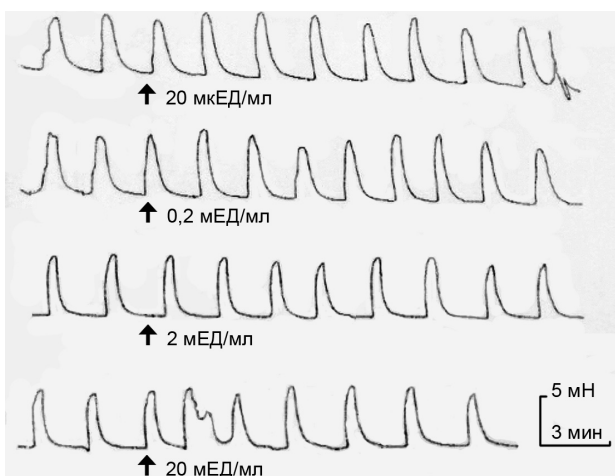


Рис. 2. Влияние различных концентраций окситоцина на сокращения полоски миометрия

Таблица 1

**Параметры сокращения полоски миометрии в изотоническом и изометрическом режимах**

Параметр	Изотоническое сокращение (укорочение)	Изометрическое сокращение (напряжение)
Сокращение на 50% (с)	16±4	13±2
Сокращение на 100% (с)	35±3	31±4
Расслабление на 50% (с)	61±5*	36±3
Частота сокращений в час	16±3*	8±2

\* —  $p < 0,01$  при взаимном сравнении числового значения параметров по сравнению с соответствующим показателем при изометрическом сокращении

цы. Фиксировали процесс укорочения мышцы от первоначальной длины под воздействием нарастающих концентраций различных опиоидов и антагониста опиоидов налоксона, ионов кальция и антагониста кальциевых каналов — веропамила, ионов калия и блокатора калиевых каналов хинина, а также различных концентраций лидокаина как блокатора натриевых каналов. С целью повышения точности эксперимента после каждого титрования и установления определенной концентрации препарата производили отмыв миометрии раствором Кребса с карбогеном до восстановления прежней сократительной активности мышцы. Затем исследовали спонтанную сократительную деятельность миометрии на введение различных опиоидов в возрастающих концентрациях на потоке возрастающей концентрации соответственно ионов калия, кальция, блокатора кальциевых каналов веропамила, блокатора натриевых каналов лидокаина и блокатора калиевых каналов хинина. Результат по скорости отмыва определенных нарастающих концентраций препарата фиксировали по времени, что являлось показателем обратимости фармакологического воздействия на полоску миометрии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Stistica for Windows v. 6.0).

Для получения спонтанной сократительной активности полоски миометрии ее растягивали до величины двойной длины, прилагая усилие 4,0–5,3 Н/см<sup>2</sup>. В среднем она равнялась 4,7±0,1 Н/см<sup>2</sup>. Средняя величина изометрического максимума на пике сокращения миометрии составила 9,7±1,6 Н/см<sup>2</sup>. При воздействии окситоцина изометрический максимум составил 9,6±4 Н/см<sup>2</sup>. При сокращениях, индуцированных хлористым калием, изометрическое сокращение составило 9,8±3 Н/см<sup>2</sup>. Полученные данные свидетельствуют о стабильности растяжения миометрии. Таким образом, растяжение полоски миометрии до 2L является оптимальным для возникновения спонтанных сокращений полоски

миометрии и проведения эксперимента с препаратами, влияющими на сократительную активность гладкой мышцы. Продолжительность фазы сокращения полосок мышцы составила 36±2 с. Продолжительность фазы расслабления составила 64±8 с. Продолжительность систолы составила 35,0±0,1 с при изотоническом и 36,2±0,2 с при изометрическом сокращении. Частота спонтанных фазных сокращений полосок в изотоническом режиме равнялась 7,9±3,2 сокращения в час, в изометрическом — 7,3±2,7 сокращения в час. Величина силы, приложенной к образцу в последнем импульсе дорастяжения, то есть при достижении величины 2L, колебалась в пределах 38,8–48,5 Н/см<sup>2</sup>, т.е. возрастала почти в 8 раз. При дальнейшем растяжении сила, необходимая для дорастяжения, снижалась и при длине 2,8–3,0 L стабилизировалась на уровне 3,7±0,2 Н/см<sup>2</sup>, после этого наступал разрыв ткани. Амплитуда сокращений полосок миометрии в изотоническом и изометрическом режимах была наибольшей при дорастяжении 2L (в два раза). Продолжительность сокращения полоски в изотоническом и изометрическом режимах одинакова, однако в изотоническом режиме наблюдается более медленное расслабление (табл. 1).

При изометрическом сокращении после растяжения полоски миометрии в 2 раза сила и частота спонтанных сокращений становятся стабильными (рис. 1).

Полоски миометрии, полученные при кесаревом сечении, обладают высокой чувствительностью к окситоцину. В концентрации окситоцина 0,05 мЕД/мл окситоцин вызывал учащение сокращения мышцы до 20±2 в час без повышения базального тонуса при силе сокращения в 50 мН. В более высоких концентрациях окситоцин увеличивал тоническое напряжение миометрии и мышечная полоска не расслаблялась полностью после предыдущего сокращения, повышая базальный тонус (рис. 2). Концентрация окситоцина 10 мЕД/мл вызывала сокращение, не превышающее спонтанного сокращения, аналогичного при растяжении полоски в 2 раза.

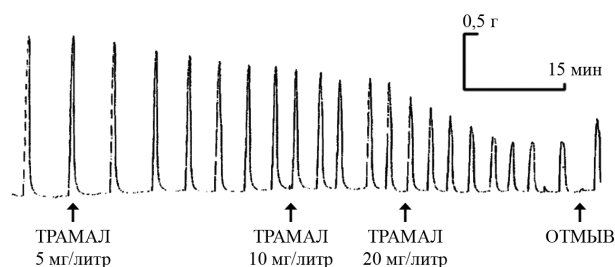


Рис. 3. Влияние высоких концентраций трамала на сократительную активность полоски миометрия *in vitro*

Повышение концентрации ионов калия в растворе Кребса оказывало влияние на сокращение миометрия. В концентрации 10 мМ хлористый калий вызывал учащение сокращений. Максимальное учащение сокращений миометрия без повышения мышечного тонуса составило  $23 \pm 2$  в час, а в концентрации 124 мМ хлористый калий вызывал тетанус и паралич мышцы — максимальное сокращение, но не превышающее спонтанное. Результаты нашего исследования показали, что при изотоническом режиме регистрации сокращений хлористый калий в концентрации 124 мМ вызывал двухфазные сокращения: быстрое сокращение переходило в медленное тоническое. Чаще всего тоническое сокращение было в 2 раза слабее, чем фазное ( $p < 0,05$ ). Сила тонического сокращения могла оставаться постоянной более одного часа, составляя около 50 мН. При изометрическом режиме регистрации хлористый калий в концентрации 124 мМ всегда вызывал однофазное сокращение. При исследовании изометрического и изотонического сокращения миометрия подтверждена важность растяжения полоски миометрия примерно в 2 раза для получения максимальных как спонтанных сокращений, так и вызванных фармакологическими агентами, что подтверждает данные, полученные С. А. Шелковниковым [3] и А. Г. Савицким [1, 2]. По нашим данным, окситоцин и калий вызывали сокращения полосок миометрия, равные по величине спонтанным, что, с одной стороны подтверждает мнение проф. Г. А. Савицкого (2002) о принципе сокращения миометрия — «все или ничего», но, с другой стороны, может отражать специфику эксперимента, так как разница с полноценным функциональным органом (маткой) и изолированной полоской мышцы матки все же существует.

В ходе эксперимента было показано, что в изотоническом режиме полоска миометрия расслабляется в большей степени, чем в изометрическом. Сила сокращений, вызванных хлористым калием в изометрическом режиме, значительно уменьшалась, а в изотоническом режиме оставалась максимальной. Вероятно, регистрация силы сокращений в изометрическом режиме наиболее

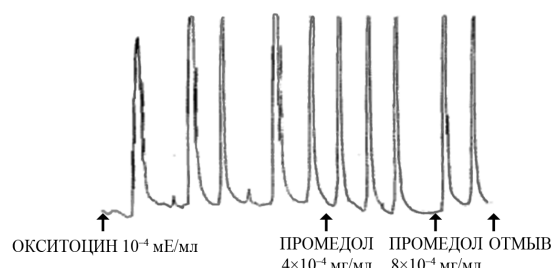


Рис. 4. Влияние промедола в концентрации  $4 \times 10^{-7}$  мг/мл на сократительную активность полоски миометрия *in vitro*

точно описывает характер сокращений мышечного волокна матки.

Следующим этапом исследования явилось изучение влияния опиоидных анальгетиков на сократительную активность полосок миометрия. При низких концентрациях трамала, фентанила, стадола (буторфанола) отмечалось незначительное увеличение амплитуды сокращения на фоне несколько повышенного базального тонуса при урежении частоты схваток. В результате проведенных экспериментов на фоне введения окситоцина  $10 \times 10^{-4}$  мг/мл мЕ/мл с добавлением трамала в анальгетической концентрации и других опиоидов отмечалось незначительное уменьшение амплитуды сокращений на 15%, увеличение частоты сокращений на 30%, при этом базальный тонус не менялся. При постановке опыта с высокой концентрацией наблюдалось учащение сокращений в 2 раза и падение амплитуды на 50% при снижении базального тонуса на 5%. Таким образом, при концентрации трамала и других опиоидных анальгетиков в небольших дозировках отмечалось учащение схваток, снижение их амплитуды и уменьшение продолжительности при снижении базального тонуса (рис. 3).

Промедол в концентрации  $4 \times 10^{-7}$  мг/мл а также дипидолор, бупренорфин вызывали учащение маточных сокращений в 2 раза, уменьшение их амплитуды и незначительное снижение базального тонуса. При нарастании концентрации отмечалось снижение амплитуды мышечных сокращений в три раза при повышении базального тонуса на 10–15% и снижении частоты сокращений в 2 раза без изменения продолжительности сокращения (рис. 4).

Серия опытов по влиянию антагонистов кальция или блокаторов кальциевых каналов на примере верапамила показала, что блокада кальциевых каналов верапамилем угнетала как спонтанные сокращения, так и вызванные окситоцином (рис. 5).

При постановке эксперимента с верапамилем на полоске миометрия было получено угнетение верапамилем эффекта окситоцина как на фоне

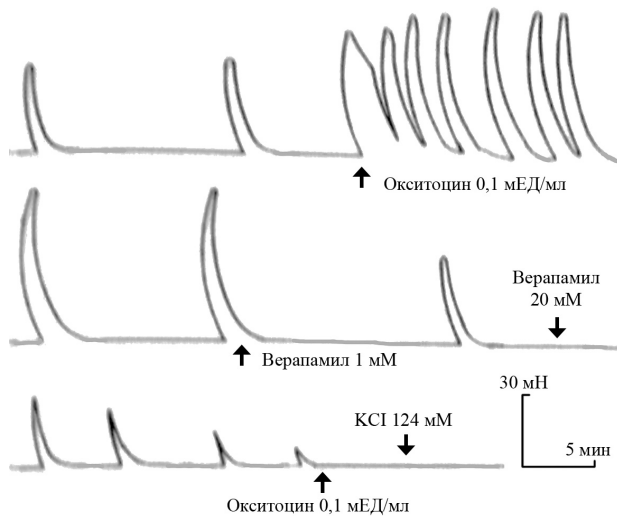


Рис. 5. Влияние окситоцина и верапамила на сокращение полоски миометрия

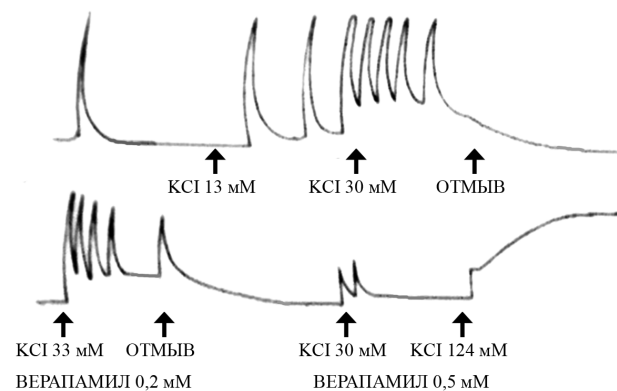


Рис. 6. Влияние хлористого калия и верапамила на сокращение полоски миометрия

предварительного введения хлористого калия, так и на фоне сокращений, развившихся в ответ на окситоцин, если после калия был введен верапамил (рис. 6).

### Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования показали, что увеличение концентрации окситоцина сначала приводит к учащению сокращений полосок миометрия, а затем повышает их мышечный тонус. Подобные изменения отмечались при воздействии различными концентрациями ионов калия, а так же при влиянии соответствующих концентраций промедола, фентанила, стадола, бупринорфина, трамадола, дипидолора, лидокаина, верапамила и хинина. В растворе Кребса, который соответствует межклеточной жидкости, концентрация ионов калия соответствует 4,7 мМ. При повышении концентрации ионов калия наряду с повышением концентрации опиоидных препаратов и антагонистов кальция возникало постепенное учащение сокращения полоски миометрия. Очевидно, что при по-

вышении концентрации опиоидов — промедола, фентанила, стадола, бупринорфина, трамадола, дипидолора, лидокаина и хинина — происходило воздействие на мышцу через калий зависимые кальциевые каналы и быстрые натриевые каналы, при этом блокировка опиатных рецепторов нолаксонном снимает эффект изменения сократительной активности гладкой мышцы миометрия. Возникает учащение сокращений полоски миометрия и затем повышается базальный тонус с некоторым ослаблением силы схватки, то есть с неполным расслаблением мышцы. При высоких концентрациях опиоидных препаратов сокращение мышцы урежается, базальный тонус «недорасслабления» увеличивается, переходя в обратимое прекращение сокращения полоски миометрия в виде тонической остановки. Ситуация обратима, что доказано восстановлением сократительной способности полоски миометрия после отмыва препаратов. В средних терапевтических концентрациях опиоидных препаратов эффект воздействия на полоски миометрия был одинаков с эффектом окситоцина. Вероятно, в этих случаях происходила деполяризация мембраны под влиянием положительных ионов калия или происходило открытие хемочувствительных кальциевых каналов окситоцином. Видимо, открывались потенциалзависимые кальциевые каналы. Известно, что вхождение кальция активизирует внутриклеточные механизмы — и происходит сокращение мышцы. Блокада калиевых каналов хинином индуцировала сокращение полосок миометрия и усиливала действие опиоидов. Блокада кальциевых каналов верапамилем способствовала накоплению ионов калия в клетке, в результате чего возможна деполяризация мембраны. Отсюда добавление ионов калия не усиливало эффект опиоидов и блокаторов кальциевых каналов. Угнетение натрий-калиевого насоса при введении лидокаина, так же как и блокада калиевых каналов, вызывало сокращение миометрия и усиливало действие опиоидов. Вероятно, окситоцин, калий, опиоиды, лидокаин и хинин вызывают открытие одних и тех же кальциевых каналов, а так как этот процесс нейтрализуется антагонистом опиатных рецепторов, то роль полимодальных регуляторных опиатных рецепторов миометрия существенна. Окситоцин в высоких концентрациях 0,5 ЕД/мл ослабляет сокращение, вызванное высокой концентрацией хлористого калия (124 мМ). Блокада кальциевых каналов верапамилем угнетает как спонтанные сокращения, так и вызванные окситоцином, опиатами, хинином и лидокаином, а также концентрацией хлористого калия 35 мМ. При оценке влияния блокатора кальциевых каналов верапамила имелось угнетение им эффекта окситоцина

и калия как при его предварительном введении, так и на фоне сокращения, развившегося в ответ на окситоцин, опиоиды или калий. При длительном сокращении полосы миометрия под воздействием окситоцина, опиоидов, хинина, лидокаина или калия ионы кальция поступают в клетку и активируют сократительные механизмы, блокируемые верапамилом. Верапамил, как показали опыты с полосками миометрия, блокирует как фазные сокращения — быстрые каналы для кальция, так и тонические сокращения — медленные каналы для кальция. При физиологической концентрации ионов кальция окситоцин, опиоиды вызвали максимальные по амплитуде сокращения миометрия. В то же время уменьшение концентрации ионов кальция в растворе Кребса заметно снижало силу сокращения миометрия, индуцированного окситоцином опиоидами и калием. Можно предположить, что снижение концентрации ионов кальция на поверхности миоцитов соответственно уменьшало его поступление в клетку, что неизбежно приводило к ослаблению тонического сокращения. При полном отсутствии ионов кальция в наружной среде мы получали лишь одиночное сокращение полосы в ответ на воздействие окситоцином, или калием, или опиатами. В этом случае сокращение мышцы возникло только за счет освобождения кальция из саркоплазматического ретикулула.

### Выводы

В средних терапевтических дозах опиоиды вызывают прогрессивное учащение схваток на фоне снижения базального тонуса и уменьшения амплитуды маточных сокращений и их продолжительности.

Действие опиоидов при высокой концентрации их в растворе, омывающем полосу миометрия, легко обратимо, что подтверждается весьма быстрым по времени отмыванием заданной концентрации и восстановлением нормальной сократительной активности полосы миометрия.

Верапамил блокирует как фазные сокращения (быстрые кальциевые каналы), так и тонические сокращения миометрия (медленные кальциевые каналы).

Угнетение верапамилом эффекта окситоцина, в свою очередь, ослабляет тонический эффект опиоидов.

Опиаты в малых терапевтических дозах способствуют учащению схваток при некотором снижении их амплитуды на фоне незначительного снижения базального тонуса. Совместное применение с блокаторами кальциевых каналов приводит к снижению амплитуды мышечных сокращений миометрия, повышает базальный тонус

и снижает частоту сокращения без изменения ее продолжительности, то есть оказывает миотоксически действие — наподобие повышения концентрации опиоидов.

Применении опиоидов и лидокаина в высоких концентрациях при анальгетических дозах приводит к незначительному снижению амплитуды мышечного сокращения полосок миометрия на фоне несколько повышенного базального тонуса миометрия при незначительном урежении частоты сокращений мышцы.

Механизм регулирующего действия опиоидов на сокращение миометрия, индуцированное окситоцином, — прямой, и реализуется он через кальциевые каналы.

Таким образом, экспериментальное сравнение опиатов показывает преимущества использования их в акушерской практике.

Реакция миометрия на введение опиатов дозозависима, реализуется через кальциевые каналы.

Статья представлена Т. В. Кузыхиных,  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,  
Санкт-Петербург

### Литература

1. Савицкий А. Г., Савицкий Г. А. Тридцать лет «гемодинамической» концепции биомеханики родовой схватки. СПб.; 2011.
2. Савицкий А. Г., Савицкий Г. А. Родовая схватка человека: клинико-биомеханические аспекты. СПб.: Элби СПб.; 2010.
3. Шелковников С. А. Соотношение между силой и укорочением при сокращении миометрия человека. В кн.: Айламазян Э. К., ред. Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщин. СПб.; 1994: С. 235–8.
4. Чириков М. Н. К реакции растянутого миометрия на импульс до растяжения. В кн.: Айламазян Э. К., ред. Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщин. СПб.; 1993: С. 222–3.
5. Facchinetti F., Centini G., Parrini D., Petraglia F., D'Antona N., Cosmi E. V., Genazzani A. R. Opioid plasma levels during labour. *Gynecol Obstet Invest.* 1982;13 (3):155–63.

### Referenses

1. Savickij A. G., Savickij G. A. Tridcat' let «gemodinamicheskoy» koncepcii biomehaniki rodovoj shvatki [Thirty years «haemodynamic» concept of biomechanics labor pains]. SPb.; 2011. (in Russian).
2. Savickij A. G., Savickij G. A. Rodovaja shvatka cheloveka: kliniko-biomehanicheskie aspekty [The birth pangs of a man: clinical and biomechanical aspects]. SPb.: Jelbi SPb.; 2010. (in Russian).
3. Shelkovnikov S. A. Sootnoshenie mezhdu siloj i ukorocheniem pri sokrashhenii miometrija cheloveka [The relationship between force and acceleration in the reduction of human myo-

- metrium]. V kn.: Ajlamazjan Je. K., red. Aktual'nye voprosy fiziologii i patologii reproduktivnoj funkcii zhenshhin. SPb.; 1994: S. 235–238. (in Russian).
4. Chirikov M. N. K reakcii rastjanutogo miometrija na impul's do rastjazhenija [By the reaction of the stretched on the momentum of the myometrium to the stretch]. V kn.: Ajlamazjan Je. K., red. Aktual'nye voprosy fiziologii i patologii reproduktivnoj funkcii zhenshhin. SPb.; 1993: 222–3. (in Russian).
5. Facchinetti F., Centini G., Parrini D., Petraglia F., D'Antona N., Cosmi E. V., Genazzani A. R. Opioid plasma levels during labour. *Gynecol Obstet Invest.* 1982; 13 (3): 155–63.

---

**■ Адреса авторов для переписки**

*Киселев Андрей Геннадьевич* — к. м. н., доцент, врач анестезиолог-реаниматолог. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Савицкий Алексей Геннадьевич* — д. м. н. СПбГБУЗ «Родильный дом № 10». **E-mail:** roddom10@zdrav.spb.ru.

*Орлова Екатерина Сергеевна* — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Kiselev Andrey Gennadyevich* — PhD, Associate Professor, anesthesiologist and intensive care doctor. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Savitsky Alexey Gennadyevich* — SPbSBI “Maternity hospital N 10”. **E-mail:** roddom10@zdrav.spb.ru.

*Orlova Ekaterina Sergeevna* — graduate student. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.