

**В. В. АБРАМЧЕНКО,
Л. А. ЩЕРБИНА,
С. В. НИКИТИН, А. В. НИКИТИН,
Т.У. КУЗЬМИНЫХ.**

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта Российской академии
медицинских наук,
Санкт-Петербург

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И ЕГО ДОНАТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ

В настоящей работе широко обсуждаются вопросы регуляции сократительной деятельности матки оксидом азота. Систематизированы современные данные о состоянии и функциях нитроксидазической вазодилаторной системы у человека. Представлены собственные результаты лечения угрозы прерывания беременности нитроглицерином трансдермальной терапевтической системой Deronit 5 (Schwarz Pharma, Германия). Для регуляции сократительной деятельности матки у беременных с патологическим прелиминарным периодом авторы успешно применяли сублингвальную аппликацию аэрозоля нитролингвал (G. Pohl- Boskamp GmbH & Co, Германия), с пролонгированием эффекта от нитратов системой Deronit 5. По данным КТГ, уже в течение первых 5 минут после аппликации аэрозоля маточные сокращения приобрели более редкий характер, отчетливо снизилась их продолжительность и интенсивность. Влияя на пост- и преднагрузку, снижая сосудистую резистентность в системе спиральных артерий, периферические вазодилаторы приводят к увеличению интенсивности плацентарного кровообращения. Это важно отметить в плане ante- и интранатальной охраны плода и новорожденного. Показаны преимущества донаторов оксида азота в акушерстве.

Открытие роли оксида азота, как одного из посредников в механизме гладкомышечной релаксации, в том числе и миометрия, приравнивается к эвристическому.

В 1985-1991 годы Stuehr D. и Marletta M. впервые продемонстрировали синтез оксида азота активированными макрофагами крысы [27,38,39]. Одновременно Hibbs J. сообщил, что субстратом для синтеза оксида азота в культуре мышечных макрофагов является L-аргинин [14,15-17].

*В 1980 году Furchgott R. и Zawadzki J. показали, что сосудистая релаксация, обусловленная ацетилхолином, зависела от наличия эндотелия, и доказали, что этот эффект был опосредован гуморальным лабильным фактором, позднее получившим название эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (ЭДРФ) [9]. Эндотелий-зависимая релаксация происходила в ответ на различные стимулы, такие как ацетилхолин, тромбин, субстанция P, кальций ионофор A 23187, брадикинин. Гипоксия, увеличение кровотока, электрическая стимуляция также вызывали эндотелий-зависимую-релаксацию сосудистой ткани *in vitro*. В то время как, например, нитровазодилаторы, предсердный натрийуретический фактор, ингибирующий функцию *musculus retractor penis* быка, β -адренергические агонисты и простаглицлин индуцировали сосудистую релаксацию по эндотелий-независимому механизму [5,9,11].*

О гуморальной природе ЭДРФ впервые заговорили после ряда ис-

следований с использованием различных фармакологических препаратов, в которых биологически активная субстанция передавалась от препарата донора к препарату реципиента. Одна из моделей представляла собой «сандвич», приготовленный из двух аортальных полосок кроликов, первая из которых, с интактным эндотелием, была донором и соединялась с другой полоской, лишенной эндотелия, таким образом, что их внутренние поверхности соприкасались [10,18,19]. В другой - использовалась перфузия просвета интактной кроличьей аорты, а вытекающая оттуда жидкость применялась для суперинфузии васкулярного препарата, лишенного эндотелия [11]. Стимуляция донорской аорты ацетилхолином вызывала релаксацию тканей реципиентов. И, наконец, последняя модель представляла собой сосудистые эндотелиальные клетки, культивируемые на модифицированных хроматографических колонках, которые омывались, а перфузионная жидкость впоследствии использовалась для суперинфузии коронарных артерий, лишенных эндотелия [6,13,28].

Экспериментируя на этих моделях, было установлено, что ЭДРФ является короткоживущей субстанцией с периодом полураспада в оксигенированной физиологической среде около 5 секунд. Активируя цитозольную гуанилатциклазу, связываясь с ее гемовой группой, эндотелий-зависимый, релаксирующий фактор значительно повышает количество внутриклеточной циклической ГМФ, чем и опосредуются его

Изоформы оксида азота

Тип изоформы	Кофакторы	Регулируются	Представлены	
I	a (цитозольный)	НАДФ-Н биоптерин	Ca 2+/кальмодулин	Мозг, мозжечок
	b (цитозольный)	НАДФ-Н	Ca 2+/кальмодулин	Клетки эндотелия
	c (цитозольный)	НАДФ-Н биоптерин	Ca 2+/кальмодулин	Макрофаги и другие клетки
II (цитозольный)	НАДФ-Н биоптерин	Эндотоксины/цитокины	Макрофаги и другие клетки	
III (мембранный)	Ca 2+/кальмодулин	Ca 2+/кальмодулин	Клетки эндотелия	
IV (мембранный)	НАДФ-Н	Эндотоксины/цитокины	Макрофаги и другие клетки	

эффекты, ингибируемые гемоглобином, метиленовым синим, гидрохиноном и дитиотрентолом [12,20]. Было также выявлено, что добавление супероксид-аниона приводит к нестабильности эффектов ЭДРФ, а супероксид-десмутаза, наоборот, ведет к пролонгированию ЭДРФ-действия. Кроме того, большое количество соединений, описанных как ингибиторы ЭДРФ, действовали подобно супероксид-аниону в результате их высоко окислительных свойств.

Эти первые и успешные шаги в изучении оксида азота послужили толчком для эскалации интереса к проблеме, осознания важности общебиологического значения оксида азота и, наконец, названию оксида азота в 1992 году «молекулой года». В более ранних исследованиях было показано, что ЭДРФ может быть продуктом липооксигеназного пути арахидоновой кислоты [2]. В 1986 году Furchgott R. после почти 10-летней работы над изучением ЭДРФ высказал свою точку зрения, согласно которой ЭДРФ является эндогенно синтезируемым оксидом азота.

Детальное сравнение биологической активности ЭДРФ и оксида азота на сосудистые полоски показало, что два эти соединения были неразличимы. И ЭДРФ и NO вызывали релаксацию васкулярных полосок. Степень уменьшения их активности при прохождении через полипропиленовые тубы была одинаковой, что указывало на идентичную химическую стабильность. Действие ЭДРФ и NO на гладкомышечные элементы васкуляр-

ных полосок потенцировалось супероксиддесмутазой и цитохромом C, и ингибировалось Fe 2+ и некоторыми соединениями с ярко выраженными окисляющими свойствами; мощность же окисляющих агентов, препятствующих ЭДРФ- и NO-вызванной сосудистой релаксации, в одинаковой степени уменьшалась супероксиддесмутазой.

Использование метода химической оценки, основанного на диазотировании сульфоновой кислоты оксидом азота с последующим спариванием с N-(1-нафтил)-этилен диамином, наглядно проиллюстрировало, что исследуемое NO-лабильное соединение выделялось из перфузируемой легочной артерии быка, а омывание сегментов ее или легочной вены A 23187 приводило к релаксации гладкомышечных препаратов, сравнимой с действием NO, повышало концентрацию ц-ГМФ [24,29]. Подобные результаты были получены при перфузии полосок из аорты кролика ацетилхолином, A 23187 и субстанцией P [29,43].

Позднее спектрофотометрические методы продемонстрировали по реакции между NO и гемоглобином освобождение оксида азота из культуры эндотелиальных клеток сосудов.

Оксид азота—продукт пяти-электронного окисления нитрата гуанидина в молекуле аргинина является набором энзимов. К настоящему времени выделено несколько изоформ оксида азота, продуцирование каждого из которых контролируется своим геном. Различен не только их синтез, но и физиологические эффекты. Гладкомышечное расслабление

было одним из первых физиологических эффектов, четко связанных с синтезом ц-ГМФ. С тех пор диапазон предполагаемых функций оксида азота значительно расширился (таблица). Все формы оксида азота синтезируются при участии NO-синтетазной системы (NOS). Существуют две формы NOS, отличающиеся по структуре и способу регуляции. Конститутивная NO-ферментная система (с-NOS) постоянно присутствует в клетке и регулируется изменением концентрации Ca 2+ в ответ на стимуляцию гормонами и нейростимуляторами. Конститутивная NOS синтезирует небольшие количества NO в процессе переноса электронов от НАДФ-Н через флавиновые группы к гем-содержащим метаболитам. Эта активность непродолжительна. NO, синтезирующийся таким образом, служит сигнальной молекулой, опосредуя разнообразные физиологические процессы, включая базальную вазодилатацию и передачу нервного импульса. Другой цитозольный Ca 2+, - независимый механизм синтеза NO, запускается лишь при стимуляции клетки определенными стимулами: цитокинами, микробными агентами или продуктами их жизнедеятельности - и поэтому обозначается как индуцируемый NO-синтез (i-NOS) [21,23,29]. Индуцированная i-NOS экспрессия ведет к устойчивой продукции NO. I-NOS форма после запуска функционирует в течение всего периода жизни ферментов, входящих в ее состав. Способ ее регуляции окончательно не выяснен. Предполагается, что фактор транскрипции NF-kB, конт-

ролирующий индукцию экспрессии различных генов при воспалительных процессах, иммунном ответе и при стрессах, принимает участие и в инициации синтеза *i*-NOS [29,36]. Это предположение основано на следующих фактах. Установлено, что антиоксиданты ингибируют как активацию NF- κ B, так и образование *i*-NOS. С другой стороны, активные промежуточные формы кислорода, образующиеся в процессе различных реакций переноса электрона, активируют NF- κ B, как впрочем приводят к инициации синтеза NO в клетках [32,33,34].

Palmer R.M.J. и Moncada S. в своих работах показали, что предшественником оксида азота является L-аргинин. Это подтверждалось значительным снижением, вызванным брадикинином и A 23187, освобождения васкулярными клетками ЭДРФ, культивируемыми в отсутствие L-аргинина в течение 24 часов до эксперимента, и возрастанием концентрации релаксирующего фактора при инфузии L-аргинина [28,29,43]. Эксперименты с использованием масспектрометрии (Palmer R.M.J., 1988; Schmidt M. et al., 1988) продемонстрировали, что L-аргинин формирует NO из терминальных гуанидино нитроген атомов L-аргинина после стимуляции клеток брадикинином. Так как значительные количества аналогов L-аргинина (N-монометил-L-аргинин, L-NMMA) не являются субстратами и, более того, ингибируют образование NO 2-, NO 3- и цитруллин из L-аргинина в макрофагах, авторы делают вывод о специфичности процесса превращения L-аргинина в NO [16,17]. В эндотелиальных гомогенатах формирование цитруллина из L-аргинина сопровождается повышением уровня α -ГМФ, концентрационно зависимо от присутствия НАДФ и подавляется L-NNMA (но не D-NNMA), что со всей очевидностью свидетельствует о сопродукции NO и цитруллина одной и той же ферментной цепью. В пользу этого говорит и подавление синтеза цитруллина со снижением со-

держания α -ГМФ Ca 2+-хелатами, кальмодулинсвязывающими пептидами и антагонистами кальмодулина [5,29,43].

Эффекты NO опосредуются активацией растворимой гуанилатциклазы с последующей продукцией α -ГМФ. Недавно Yallampalli S. и др. сообщили о существовании L-аргинин-NO- α -ГМФ-системы в матке крысы и показали, что эта система ингибирует маточную активность в течение беременности, но не в период родов и ближайший послеродовой период [49]. Авторы связали это с влиянием половых гормонов на продукцию оксида азота и α -ГМФ. NO образуется в матке, при этом и субстраты, и доноры NO вызывают релаксацию в миометрии. Более того, ингибиторы синтеза оксида азота или гуанилатциклазы блокируют эффекты L-аргинина. Однако релаксирующие эффекты системы L-аргинин-NO- α -ГМФ достоверно подавляются в период спонтанных родов. Это убедительно свидетельствует, что L-аргинин-NO- α -ГМФ-вызванная релаксация может быть необходимой для сохранения матки в расслабленном состоянии в период беременности, а изменения в функции этой системы могут приводить к подавлению родовой деятельности. В течение беременности, на фоне повышенного уровня прогестерона, миометрий относительно спокоен, но в период родов, когда снижается уровень прогестерона, а содержание эстрогенов возрастает, отмечается резкое увеличение активности миометрия. Видимо, изменения в NO- α -ГМФ-релаксирующей системе в течение беременности и в родах опосредованы изменением в уровнях половых гормонов. Очевидно, что половые стероиды оказывают регуляторное влияние на синтез NO и α -ГМФ, тем самым модулируя сократимость матки. Изменения гормонального фона в родах могут ингибировать синтез NO и α -ГМФ и увеличивать моторную активность, способствуя инициации родов, и наоборот.

Интересны последние работы

Toda N., Kimura T. и их сотрудников по изучению расслабления артерий человеческой матки, обусловленного стимуляцией нитрооксидергического нерва [41,42]. В артериях человеческой матки, подвергшихся воздействию высоких концентраций празозина, никотин вызывал релаксацию, на которую не влияли атропин, тимолол и индометацин в концентрациях, достаточных для того, чтобы подавить сосудистые эффекты ацетилхолина (Tand S., Vanhoutte P. M., 1987), норэпинефрона или изопроterenоло, ангиотензина 2 (Miyazaki M., Yamamoto M. and Toda N., 1985). Это доказывает, что мускариновые, β -адренорецепторные и связанные с освобождением простагландинов механизмы не участвуют в данном эффекте. Релаксация, обусловленная трансмуральной электростимуляцией базиллярных артерий быка, потенцируется атропином и пресинаптической ингибцией вазодилаторных механизмов посредством нейрогенного ацетилхолина (Toda N. and Arajiki K., 1990). Однако такие механизмы не могут быть достаточно оперативны. С другой стороны, вазодилаторный эффект устранялся оксигемоглобином и N-нитро-L-аргинином (ингибитором NO синтеза) (Moore P. K. et al., 1990; Toda N., Minami Y. and Kamura T. O., 1990). Ингибирующий эффект N-нитро-L-аргинина устранялся L-аргинином. Эти данные свидетельствуют, что никотининдуцированная релаксация опосредуется NO, который освобождается из вазодилаторных нервов, как было обнаружено в экспериментах на собаках, обезьянах и сосудах людей. На основании исследования *in vivo* с измерением системного кровяного давления и диаметра базиллярных артерий было выявлено, что нитрооксидергическая вазодилаторная система в маточных артериях играет важную роль в маточной циркуляции в связи с изменениями функции миометрия. Мы полагаем правомочным предположить, что действие прогестерона опосредовано через синтез NO

в матке, что подтверждается возрастанием релаксирующего эффекта L-аргинина в матке в ходе беременности и снижением в родах. Один прогестерон, по-видимому, не способен повышать синтез оксида азота и ц-ГМФ, а для реализации его функции необходим предшествующий прием эстрогенов, что должно быть связано с эстрогенной стимуляцией рецепторов к прогестерону. Вероятно, увеличение уровня эстрогенов или эстроген-прогестеронового соотношения является причиной подавления синтеза NO и ц-ГМФ и ведет к устранению ингибирующего влияния NO и ц-ГМФ на сократимость матки и инициирует родовую деятельность. Это может быть одним из важнейших механизмов, посредством которого половые гормоны воздействуют на родовую деятельность.

Известно, что связанная с беременностью активация синтеза оксида азота может быть также опосредована цитокинами [27, 38, 40, 46]. Кроме того, NO-продукция в матке, вероятно, контролируется нервными импульсами, стимулируется гипоксией и увеличением кровотока (Stuehr D., 1991; Marletta M., 1988; Sidney M., Morris Jr. and Timothy R., 1994).

Если представленная точка зрения верна, то становится реальной возможность фармакологического воздействия на дистальный отдел системы регуляции сократительной деятельности матки посредством назначения донаторов оксида азота.

Нитровазодилататоры широко используются в клинике уже в течение 100 лет, но до сих пор о механизме действия этого класса соединений известно немного [1, 31]. Предполагалось, что их активность связана с превращением в кровеносном русле в нитриты. Однако в 1940 году Krantz J. с соавторами продемонстрировал, что даже в результате немедленного и полного метаболизма нитроглицерина в NO²⁻, количества последнего недостаточно для объяснения наблюдаемого эффекта. Спустя четверть века две

группы авторов [22, 33], независимо друг от друга показали, что органические нитраты индуцируют дозозависимое увеличение ц-ГМФ в гладкомышечных клетках. В дальнейшем биохимическими экспериментами было подтверждено, что все нитровазодилататоры и оксид азота активируют растворимую гуанилатциклазу, повышая таким образом количество ц-ГМФ и приводя к дефосфорилированию белков, связанных с гладкомышечным расслаблением [22, 34]. Способ же стимуляции гуанилатциклазы остается объектом многочисленных дискуссий. Некоторые исследователи считают, что непосредственными активаторами растворимой гуанилатциклазы являются свободные радикалы, включая NO²⁻ [22]. Альтернативная гипотеза неуверенно подтверждает взаимодействие NO²⁻ с тиоловыми группами с формированием S-нитрозотиолов [7].

Изучение NO-зависимой вазодилаторной системы дало возможность увидеть, что устранение ее влияния приводит к увеличению чувствительности к препаратам рассматриваемой фармакологической группы и оксиду азота. Это было продемонстрировано *in vitro* после удаления эндотелия или блокады NO-синтеза специфическими/неспецифическими ингибиторами [5, 26, 37, 47]. Повышение чувствительности к нитровазодилататорам было замечено и *in vivo* [29, 35]. В этом контексте имеет смысл рассматривать устранение базального NO-тонуса как феномен денервационной суперчувствительности. Интересно, что венозные ткани и венозная циркуляция человека *in vivo* имеют значительно более низкий базальный синтез оксида азота и более чувствительны к нитровазодилататорам по сравнению с артериальными гладкомышечными элементами [44, 45]. Это связано с наличием либо более чувствительной к экзогенному оксиду азота растворимой гуанилатциклазы, либо большим ее количеством в венозных гладкомышеч-

ных клетках. Концепция изменений сосудистой реактивности вследствие нарушений в базальном синтезе NO может также объяснить некоторые аспекты толерантности нитровазодилататоров, наиболее общая форма которой обусловлена потерей чувствительности растворимой гуанилатциклазы к оксиду азота [4, 8]. В самом деле, эта устойчивость, в отличие от суперсенситивности, подобна постсинаптической субчувствительности, развивающейся в ответ на увеличение количества нейротрансммитера.

В 1881 году Barnes F., пожалуй, одним из первых успешно применил ингаляционно амилнитрит в акушерстве с целью снижения маточного тонуса у пациентки с ущемлением плаценты, индуцированным несвоевременным введением для профилактики кровотечения препарата спорыньи [3]. Из нитратов нитроглицерин - единственный, используемый для внутривенного введения. Повышенный интерес к нему в настоящее время объясняется в первую очередь быстротой начала действия и возможностью легкого устранения побочных эффектов. Описано несколько случаев назначения нитроглицерина для шеечно-маточной релаксации - как метода выбора при удалении задержавшейся плаценты и при трудностях извлечения плода, в том числе при операции кесарева сечения, производившейся в условиях субарахноидальной анестезии. Использовалось от 50 до 500 мкг нитроглицерина внутривенно. Маточная релаксация достигалась за 40-90 секунд, и продолжительность ее составила около 1 минуты. При этом значимых изменений гемодинамических показателей у матери не наблюдалось.

Greenspoon J.S., Kovacic A. (1991) широко обсуждали возможность применения нитроглицерина при экстракции плода за тазовый конец.

В 1994 году Lees C., Campbell S. и др. (Departments of Obstetrics

and Gynaecology and Medicine, King's College Hospital School of Medicine and Dentistry) представили результаты своего исследования 13 женщин с угрозой преждевременных родов (23-33 недель беременности), которые получали с целью сохранения беременности трансдермально Deronit 10 (Schwarz Pharma, Molheim, Germany), содержащий 10 мг нитроглицерина. Пластырь накладывался на переднюю стенку живота на 24 часа (31). Если маточная активность сохранялась в течение часа (2 и более сокращений за 10 минут, регистрируемых методом непрямого токографии), то дополнительно использовалась еще одна пластина пластыря. Лечение продолжалось до исчезновения клинических проявлений угрозы прерывания беременности, что обычно составляло 24-48 часов. Лишь в одном случае беременная двойней получала Deronit 7 дней. Пролонгирование было достигнуто в среднем на 34 дня (максимально – до 87 дней).

В 1996 году мы проводили аналогичное исследование, в которое были включены 9 беременных с угрозой прерывания беременности на различных сроках (22-30 недель) (Абрамченко В. В., Щербина Л. А., Никитин С. В., Никитин А. В., 1997). Беременность у 4-х из них сопровождалась поздним токсикозом в сочетании с вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу, с максимальным повышением систолического артериального давления до 135-145 мм.рт.ст. У одной - беременность была осложнена миокардитическим кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения I ст., у другой - протекала на фоне ревматизма в неактивной фазе с комбинированным митральным пороком в стадии умеренной декомпенсации, вызванной беременностью, с недостаточностью кровообращения IIa ст., что само по себе являлось показанием для назначения нитратов. В качестве донатора оксида азота использовался нитроглицерин трансдермальной терапевтической системы Deronit 5 (Schwarz

Pharma, Германия). Система накладывалась 1 раз в сутки на здоровый, чистый, сухой участок кожи внутренней поверхности бедра. Начальная доза составляла 0.025 г. Повторная аппликация на тот же участок кожи не производилась. В качестве пробы на переносимость применялся нитроглицерин 0.0005 г в половинной дозе под язык. При отсутствии побочных эффектов (в виде тошноты, рвоты, артериальной гипотонии) переходили на назначение терапевтической дозы трансдермально. В результате: в 8 случаях было достигнуто достаточно эффективное подавление сократительной деятельности матки и пролонгирование беременности (в среднем – на 43 дня); у беременной с комбинированным митральным пороком и недостаточностью кровообращения IIa ст. роды закончились операцией наложения акушерских щипцов в виду основного заболевания, продолжительность родов составила 6 часов 15 минут; в одном случае роды были преждевременными, на 36-й неделе беременности, с преждевременным излитием околоплодных вод и первичной слабостью родовой деятельности, что потребовало применения родостимулирующей терапии с внутривенным капельным введением окситоцина (продолжительность родов 12 часов 45 минут). Роды произошли на фоне продолжающегося использования Deronit 5. В остальных случаях роды протекали без особенностей. Все рожденные дети получены в хорошем состоянии. Послеродовый период - без осложнений.

С целью регуляции родовой деятельности у беременных с патологическим прелиминарным периодом нами применялась сублингвальная аппликация аэрозоля нитролингвал (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co, Германия), с пролонгированием эффекта от нитратов системой Deronit 5. Оценка эффективности проводилась методом непрямого кардиотокографии (КТГ). По данным КТГ, уже в течение первых 5 минут после

использования аппликации аэрозоля маточные сокращения приобрели более редкий характер, отчетливо снизилась их интенсивность и продолжительность. Препараты нитроглицерина в этих случаях, влияя на постагрузку как периферические вазодилататоры, уменьшают и преднагрузку, за счет миотропного действия нитратов. Снижение сосудистой резистентности в системе спиральных артерий приводит к возрастанию интенсивности плацентарного кровообращения. Это обстоятельство особенно важно отметить в плане антенатальной охраны плода и новорожденного.

Wessen A. и др. встретились с интересным случаем маточного расслабления при внутривенном использовании нитроглицерина [48]. Повторнобеременная двойней, 26 лет, поступила в клинику с преждевременными родами на 25-й неделе беременности. После рождения первого плода отмечалась стойкая брадикардия второго плода (частота сердцебиений – 50 ударов в 1 минуту). Попытка извлечения плода за тазовый конец привела к стойкому маточному спазму. Состояние плода продолжало ухудшаться. В этом критическом положении с целью маточной релаксации использовался нитроглицерин (100+50 мкг препарата было введено внутривенно в течение 45 секунд). После незамедлительной маточной релаксации роды завершены экстракцией плода. Масса новорожденного 835 граммов. Для интенсивного лечения ребенок переведен в педиатрическую клинику (выписан домой через 2 месяца, масса ребенка через 3 месяца – 3745 г). После введения нитроглицерина у роженицы отмечалось снижение артериального давления, в связи с чем внутривенно введено 10 мг эфедрина, раствор Рингера. Послеродовый период протекал без особенностей.

В заключение позволим себе утверждение, что использование эффектов NO-опосредованной активации цитозольной гуанилат-

циклазы в акушерстве (для лечения угрозы прерывания беременности, позднего токсикоза и др.) и гинекологии (для лечения предменструального синдрома и др.) несомненно будет не менее эффективно, чем традиционная терапия, а гораздо меньший риск развития побочных эффектов от применения и узкий круг противопоказаний позволят шире использовать препарат у беременных с экстрагенитальной патологией, с аномалиями сократительной деятельности матки, для лечения гипоксии плода.

Литература.

1. Abrams J. (Ed.): A symposium: nitroglycerin therapy-contemporary perspective.//Am. J. Cardiol.-1987.-Vol.-60: 1H-48H.
2. Andronic-Lion A., Boucher J. L., Delaforge M. et al.//Biochem. Biophys. Res. Commun. -1992-185: 452-458.
3. Barnes F.//Br. Med. J.-1881-1: 377.
4. Bult H., Boeckxstaens G. E., Pelckmans P. A., Jordaens F. H. et al.//Nature (Lond.)-1990-345: 346-347.
5. Buss R., Pohl U., Mulsch A. and Bassenge E.//J. Cardiovasc. Pharmacol.-1989-14: S81-S85.
6. Cocks T., Angus J., Campbell J. et al.//J. Cell. Physiol. 1985-123: 310-320.
7. Feelisch M. and Noack E.//Eur. J. Pharmacol.-1987-139: 19-30.
8. Fleming I., Gray G. A., Julou-Schaeffer G., Parratt J. R. and Stoclet J.-C.//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1990-171: 562-568.
9. Furchgott R. F. and Zavadzki J. V.//Nature-1980-288: 373.
10. Furchgott R. F.//Rev. Pharmacol. Toxicol.-1984-24: 175-197.
11. Griffith T., Edwards D., Lewis M. et al.//Nature (Lond.)-1984-308: 645-647.
12. Gruetter C. A., Barry B. K., Gruetter P. Y. et al.//J. Cyclic Nucleotide Res.-1979-5: 211-224.
13. Gryglewski R., Moncada S. and Palmer R.//Br. J. Pharmacol.-1986.-87: 685-694.
14. Hibbs J. B., Lambert L. H., Remington J. S.//Science.-1972-177: 998-1000.
15. Hibbs J. B., Taintor R. R. and Vavrin Z.//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1984-123: 716-723.
16. Hibbs J. B., Taintor R. R. and Vavrin Z.//Science.-1987.-235: 473-476.
17. Hibbs J. B., Taintor R. R. Vavrin Z. and Rachlin E. M.//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1988-157: 87-94.
18. Higgs E. A., Moncada S., Vane J. R. et al.//Prostaglandins.-1978-16: 17-22.
19. Hutchinson P. J. A., Palmer R. M. J. and Moncada S.//Eur. J. Pharmacol.-1987-141: 445-451.
20. Ignarro L. J., Buga G. M., Wood K.S., Byrns R. E. et al.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1987-84: 9265-9269.
21. Ishii K., Gorsky L. D., Forstermann U. et al.//J. Appl. Cardiol.-1989-4: 505-512.
22. Katsuki S., Arnold W., Mittal C. and Murad F.//J. Cyclic Nucleotide Res.-1977-3: 23-25.
23. Kelm M. and Schrader J.//Eur. J. Pharmacol.-1988-155: 313-316.
24. Kelm M., Feelisch M., Spahr R., Piper H.-M. et al.//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1988-154: 236-244.
25. Luscher T. F., Raij L. and Vanhoutte P. M.//J. Hypertens.-1987-5: S153-S155.
26. Luscher T. F., Richard V. and Yang Z.//J. Cardiovasc. Pharmacol.-1989-14 (suppl.II): S76-S80.
27. Marletta V. A., Yoon P. S., Iyengar R. et al.//Biochem.-1988-27: 8706.
28. Moncada S., Palmer R. M. J. and Higgs E. A.//Biochem. Pharmacol.-1989-38: 1709-1715.
29. Moncada S., Palmer R. M. J. and Higgs E. A.//Pharmacol. Rev.-1991-43(2): 109-142.
30. Mulsch A., Schray-Utz B., Mordvintcev P. J. et al.//FEBS Lett.-1993-321(2): 215-218.
31. Murrel W.//Lancet-1879-i: 80.
32. Schuck H., Klein M., Erdriigger W. et al.//Proc. Nat. Acad. Sci. USA-1994-91: 1672-1676.
33. Schultz K. D., Schultz K. and Schultz G.//Nature (Lond.)-1977-265: 750-751.
34. Schultz R. M., Smith J. A. and Moncada S.//Br. J. Pharmacol., 1991.
35. Seidel C. L. et al.//Circ. Res.-1987-60: 626-630.
36. Sherman M. P., Aeberhard E. E., Wang V. Z. et al.//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1993-191(3): 1301-1308.
37. Shirasaki Y. and Su C.//Eur. J. Pharmacol.-1985-114: 93-96.
38. Stuehr D. J., Cho H. J., Kwon N. S. et al.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA-1991-88: 7733-7777.
39. Tayeh M. A. and Marletta M. A.//J. Biol. Chem.-1989-264: 19654-19658.
40. Thiemermann C. and Vane J.//Eur. J. Pharmacol. 1990-182: 591-595.
41. Toda N., Ayajiki K. and Okamura T.//Am. J. Physiol.-1993-265: H103-H107.
42. Toda N. and Okamura T.//News Physiol. Sci.-1992-7: 148-152.
43. Tolins G., Palmer R. M. J., Moncada S. et al.//Am. J. Physiol.-1990-258: H655-H662.
44. Vallance P. and Moncada S.//Lancet-1991-337: 776-778.
45. Vallance P., Collier J. and Moncada S.//Cardiovasc. Res.-1989-23: 1053-1057.
46. Wagner D. A., Young V. R. and Tannenbaum S. R.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA-1983-80: 4518-4521.
47. Waldman S. A., Rapoport R. M. and Murad F.//Biochem. Pharmacol.-1986-35: 3525-3531.
48. Wessen A., Elowsson P., Axemo P., Lindberg B.//Acta Anaesthesiol. Scand.-1995-39(6): 847-849.
49. Yallampalli C., Byam-Smith M. M. S., Nelson S. O. et al.//Endocrinol.-1994-134(4): 1971-1974.