

## ОКСИТОЦИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОДОВОЗБУЖДЕНИЯ

**Окситоцин является наиболее широко применяемым препаратом при досрочном прерывании беременности. В обзоре литературы представлены современные данные о роли окситоциновых рецепторов в успешном родовозбуждении и усилении родовой деятельности. Представлены также данные о возможности регуляции уровня окситоциновых рецепторов эстрогенами, простагландинами и их значение для акушерской практики. Эти данные необходимо учитывать при разработке новых методов подготовки беременных к родам или при досрочном прерывании беременности.**

Основное биологическое действие окситоцина у млекопитающих как *in vitro*, так и *in vivo*, состоит в стимуляции сокращения мышц матки и миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочной железы.

Еще до того как стал доступен меченый окситоцин, было обнаружено, что скорость выведения экзогенного окситоцина у лактирующих самок крыс значительно больше, чем у нелактирующих самок, а распределение  $^3\text{H}$ -окситоцина в тканях небеременных крыс показало, что матка проявляет относительно высокое сродство к окситоцину. При этом получение  $^3\text{H}$ -окситоцина с удельной активностью от 20 до 43 Ки/мМ позволило продемонстрировать наличие специфических окситоцинсвязывающих мест в молочной железе, матке и других органах-мишенях этого гормона.  $^3\text{H}$ -окситоцин накапливается *in vitro* в кусочках ткани молочной железы и матки при инкубации в условиях, обеспечивающих стимуляцию указанным гормоном соответственно лактации и сокращения матки. Таким образом, связывающие места являются составной частью окситоцин-рецепторных систем матки и молочной железы.

М. Солофф [1] полагает, что о химической природе рецептора окситоцина почти ничего не известно. Предполагается, что окситоцин воздействует на плазматические мембраны, поскольку этот гормон изменяет электрофизиологический статус миомерия и протоков молочной железы.

При изучении действия эстрогенов на рецепторы окситоцина в матке было показано, что эстрогены вызывают увеличение самопроизвольных сокращений матки и утеротонической активности окситоцина [20]. Чувствительность матки к действию окситоцина становится максимальной при повышении концентрации эндогенных эстрогенов как на стадии проэструса, так и эструса [19, 21, 31]. Повышенная чувствительность матки к окситоцину, вероятно, обусловлена повышением сродства к этому гормону, индуцированным эстрогенами, и увеличением числа окситоцин-рецепторных мест в матке [51].

Матка женщины реагирует на окситоцин в течение всей беременности. Чувствительность матки к этому гормону повышается по мере развития беременности и достигает максимума непосредственно перед родами или во время родов [12, 13, 55]. Возможно, это обусловлено увеличением концентрации эстрогенов в крови во время беременности, и сигналом для начала родов является не само по себе увеличение концентрации окситоцина в крови, а способность матки реагировать на это увеличение [1, 48].

В механизмах действия окситоцина, очевидно, играет роль циклический АМФ, а также кальций. Окситоцин может увеличить поступление внеклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и стимулировать освобождение этого иона из внутриклеточных депо. Источник поступления  $\text{Ca}^{2+}$ , по-видимому, определя-

ется электрохимическим состоянием матки. Например, внеклеточный  $Ca^{2+}$ , очевидно, стимулирует сокращение деполяризованного миомерия, тогда как внутриклеточный  $Ca^{2+}$  стимулирует сокращение поляризованного миомерия. Точные механизмы действия окситоцина еще предстоит установить [1].

В этой связи представляют интерес уровни экзогенного окситоцина в крови. А.-R. Fuchs и соавт. [26] сравнили уровни окситоцина при спонтанных и индуцированных родах. При этом уровни окситоцина в плазме крови, как при спонтанных родах, так и индуцированных окситоцином, при раскрытии маточного зева до 2 и 4 см не отличались в обеих группах и составили соответственно  $11,8 \pm 1,84$  миллиед/мин и  $10,3 \pm 2,9$  миллиед/мин и  $23,1 \pm 4,4$  и  $12,6 \pm 3,8$  миллиед [при частоте инфузии окситоцина 1-3 миллиед/мин при раскрытии маточного зева менее 4 см]. Начиная с раскрытия маточного зева на 4-6 см, 7-9 см и 10 см отмечено статистически значимое увеличение концентрации окситоцина в плазме крови, как при спонтанных родах, так и при индуцированных окситоцином с частотой инфузии соответственно 4-6, 7-9 и 10-16 миллиед/мин. Так, при спонтанных родах уровни окситоцина в плазме крови с учетом степени раскрытия маточного зева были соответственно:  $27,6 \pm 4,6$ ;  $25,6 \pm 3,9$  и  $27,3 \pm 2,1$  миллиед/мин. При индуцированных родах эти уровни окситоцина были соответственно:  $29,2 \pm 6,5$ ;  $35,0 \pm 5,9$  и  $65,5 \pm 13,5$  миллиед/мин. J.A. Amico и соавт. [6] изучили уровень окситоцина в плазме крови у 11 рожениц со слабостью родовой деятельности. Базальный уровень окситоцина колебался в пределах 0,4-5,94 нг/мл. Этим роженицам вводился синтетический окситоцин с постепенным повышением частоты инфузии на 1 миллиед/мин, при этом постоянный уровень окситоцина в плазме крови достигался

через 40 мин. Выявлена линейная зависимость между дозой инфузируемого окситоцина (миллиед/мин) и средним уровнем окситоцина в плазме крови (миллиед/мин).

Наряду с определением уровня окситоцина в плазме крови существенным моментом является определение чувствительности матки к окситоцину, которая значительно различается у различных пациентов, градуально повышается к концу беременности, достигая максимума при доношенной беременности, и продолжает повышаться даже в родах [14]. Таким образом, даже при относительно постоянном уровне окситоцина в плазме крови, маточная активность повышается в динамике беременности.

Долгое время полагали, что окситоциназа в крови матери предохраняет циркулирующий окситоцин от порогового уровня при беременности. Однако эта гипотеза не нашла подтверждения. С.N. Smyth [50] в Лондоне разработал окситоциновый тест и показал, что максимум чувствительности матки к окситоцину достигается в день родов [34]. Это повышение чувствительности матки было параллельно созреванию шейки матки, при ее оценке по методу Е.Н. Bishop, хотя неизвестно, имеется ли связь между маточной чувствительностью и созревaniem шейки матки. Установлено, что имеется связь между уровнем стероидов в крови и чувствительностью матки к окситоцину. Так, кортизол, эстрадиол и дегидроэпиандростерон-сульфат повышают, а прогестерон снижает чувствительность матки к окситоцину. Авторы также выявили корреляцию между созревaniem шейки матки и уровнями эстрадиола, эстриола и эстрогена, а также дегидроэпиандростерон-сульфата в тканях шейки матки. S.W. Walsh и соавт. [58] выявили повышение концентрации дегидроэпиандростендиол-сульфата и кортизола у плода овцы, но не

в крови матери до начала родовой деятельности.

## Окситоциновые рецепторы

Установлено, что действие гормонов на органы-мишени зависит от концентрации и аффинности специфических рецепторов. Так, матка некоторых видов животных (крыс, кроликов) содержит окситоциновые рецепторы [38, 39, 51, 52] и у человека [26, 28, 45]. Несмотря на то, что окситоцин является наиболее сильным и специфическим утеротропным средством, все же участие окситоцина в активации матки у человека в родах долгое время было сомнительным, так как многие исследователи не смогли выявить повышение уровня окситоцина в крови у рожениц.

Отчетливое повышение количества окситоциновых рецепторов в миомерии может приводить к активации матки без изменения уровня окситоцина в плазме крови. F. Fuchs [29] изучил распределение окситоциновых рецепторов в ткани матки в различные сроки беременности и родов у 75 женщин, родоразрешенных операцией кесарева сечения. Установлено, что между 28-й и 38-й нед. беременности до начала родовой деятельности концентрация окситоциновых рецепторов была 1209 фмоль/мг. При преждевременных родах (28-38 нед.) концентрация окситоциновых рецепторов была в 2 раза выше по сравнению с идентичными сроками беременности, но без родовой деятельности. На 37-41-й нед. беременности концентрация окситоциновых рецепторов была 1620 фмоль/мг. При этом не выявлено существенного различия в концентрации окситоциновых рецепторов при преждевременных и срочных родах. Существенно отметить, что в начале родов концентрация окситоциновых рецепторов была существенно выше, чем без родовой деятельности.

Начиная с раскрытия маточного зева на 7 см и больше, выяв-

лена низкая концентрация окситоциновых рецепторов, а также и при отсутствии эффекта от родовозбуждения окситоцином - 319 фмоль/мг и 908 фмоль/мг соответственно. В начале II периода родов выявлена в миометрии самая низкая концентрация окситоциновых рецепторов [128 фмоль/мг ткани].

Интересно отметить, что при анализе концентрации окситоциновых рецепторов у 3 рожениц с гистерэктомией их концентрация в дне матки, теле и верхней части нижнего сегмента матки не различалась. Перешеек или нижняя часть нижнего сегмента матки имела существенно более низкие концентрации окситоциновых рецепторов, а шейка матки - еще более низкие концентрации окситоциновых рецепторов. Установленный отчетливый градиент в концентрации окситоциновых рецепторов от дна к шейке матки обеспечивает молекулярную основу для прямой организации контрактильных сил матки. Относительная неактивность нижнего сегмента может быть объяснена низкой концентрацией окситоциновых рецепторов. В децидуальной ткани концентрация окситоциновых рецепторов была схожей с миометрием, как по величине, так и по их распределению. Это удивительно, так как децидуа не является контрактильной тканью. Однако в децидуе происходит очень активный синтез простагландинов серии  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$  и установлено, что окситоцин стимулирует синтез простагландинов в децидуе. Этот эффект, несмотря на то что имеется мало доказательств, все же, очевидно, опосредуется высокой концентрацией окситоциновых рецепторов [23, 24, 29].

Проявление окситоциновых рецепторов в матке может контролироваться стероидными гормонами, ибо выявлена корреляция между уровнем стероидных гормонов и чувствительностью матки к окситоцину, что доказывает, что стероиды регулируют обра-

зование окситоциновых рецепторов у человека, а также у крыс и кроликов [27, 38, 51]. Во время беременности, как известно, при преобладании эстрогенов повышается уровень эстроген-стимулируемого нейрофизина, который повышается в ответ на введение эстрогенов и повышается также в середине менструального цикла в период физиологического повышения уровня эстрогенов [42, 43]. К. Де Геест и соавт. [17] показали, что во время беременности имеется градуальное повышение уровня окситоцина в сыворотке крови по мере прогрессирования беременности с широкими вариациями этих уровней между отдельными пациентками. В то же время нет строго последовательных изменений в уровнях окситоцина по мере прогрессирования родов, а применение эпидуральной длительной анальгезии не оказывает влияния на концентрацию окситоцина в крови рожениц. Не выявлено также различий между средними уровнями окситоцина в начале родовой деятельности и в поздние сроки беременности. Внутреннее исследование, амниотомия, вибрационное воздействие на шейку матки не оказывают влияния на секрецию окситоцина. В то же время существенно отметить, что имеет место значительная артерио-венозная разница уровня окситоцина в плазме крови пуповины после спонтанного начала родовой деятельности.

Чувствительность миометрия, как известно, повышается в последние дни беременности, и биохимическим эквивалентом этого повышения чувствительности является повышение количества рецепторов в миометрии к окситоцину. Поэтому если чувствительность к окситоцину миометрия повышается, то для вызывания родовой деятельности количество окситоцина может и не повышаться. Таким образом, можно сделать вывод, что окситоцин включается в процессы, ответственные за развитие ро-

довой деятельности, при этом незадолго до окончания беременности отмечается внезапное повышение окситоциновых рецепторов в миометрии и децидуе.

Н. Izumi и соавт. [33] с помощью специально разработанной техники очень тонких полосок миометрия человека с поперечным сечением их  $2.2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2$  и  $6.1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2$  установили, что максимальная амплитуда сокращений, вызванная окситоцином, была наивысшей по сравнению с простагландином  $F_{2\alpha}$  и несколько меньше, вызванная простагландином  $E_{2\alpha}$ .

В ряде современных экспериментальных работ показано, что физиологическое значение маточной активности в ранние сроки неизвестно. Так, L. Rhodes, P. W. Nathanielsz [40] выявили в ранние сроки беременности высокую концентрацию в плазме крови овец окситоцина, которая не приводит к повышению активности миометрия. Это можно объяснить низким уровнем окситоциновых рецепторов в миометрии в эти сроки беременности. При этом окситоциновые рецепторы в матке овец начинают определяться не ранее 14-го дня беременности [49]. Напротив, уровень окситоцина в плазме крови у беременных животных крупного рогатого скота был ниже по сравнению с небеременными животными во время эстрального цикла [47]. V. J. Ayad, D. C. Wathes [7, 8] сделали попытку дать характеристику окситоциновых рецепторов в миометрии и эндометрии у небеременных овец. Показано, что окситоцин в тканях эндометрия и миометрия обладал высокой аффинностью: константы диссоциации в эндометрии составили 1.96 нмоль/л и 2.12 нмоль/л в миометрии. Таким образом, установлено, что эндометрий и миометрий небеременной овцы имеют окситоциновые рецепторы, которые схожи в этих тканях и соответствуют классическим окситоциновым рецепторам. Так, окситоциновые ре-

цепторы выявлены в миометрии беременных овец, а также в целостной матке у эстроген- и прогестеронлеченных овариэктомированных овец [7,8,15]. При этом окситоциновые рецепторы в миометрии стимулируют маточные сокращения у овец и первично важны в процессе родов, в то время как окситоциновые рецепторы в эндометрии овцы опосредуют гуморальный ответ - выделение простагландина  $F_{2a}$  [41,49,56].

По мнению M.S.Soloff [53], рецепторы для окситоцина имеют два принципиальных органа-мишени: гладкие мышцы женского полового тракта и миоэпителиальные клетки молочной железы с их высокой аффинностью и специфичностью для окситоцина. Специфические места связывания для рецепторов окситоцина выявлены также в эндометрии/децидуе овец и человека. Чувствительность клеток-мишеней к окситоцину изменяется в различных физиологических состояниях. У ряда биологических особей, которые были изучены, миометрий наиболее чувствителен к окситоцину во время беременности, особенно в конце беременности - непосредственно перед родами. В то же время в начале беременности и после родов миометрий становится относительно нечувствительным к окситоцину, а миоэпителиальные клетки молочной железы наиболее чувствительны к окситоцину во время лактации.

Сопутствующим моментом в этих изменениях чувствительности является повышение количества контрактильных филаментов в миометрии и миоэпителиальных клетках молочной железы. Это повышение контрактильных филаментов, возможно, позволяет гладкомышечным клеткам органа-мишени отвечать на низкие концентрации окситоцина. Концентрация окситоциновых рецепторов также играет важную роль. M.S.Soloff [53] показал, что концентрация окситоциновых рецепторов бывает повы-

шенной тогда, когда чувствительность гладкомышечных клеток к окситоцину также бывает максимальной.

Схожим образом концентрация окситоциновых рецепторов бывает относительно низкой, когда клетки органов-мишеней бывают малочувствительны к окситоцину. Например, количество окситоциновых рецепторов в неочищенной фракции мембраны молочной железы крыс повышается приблизительно в 100 раз с 1-го дня беременности до поздних сроков лактации [52]. Эти изменения проявляются в соответствии с повышением чувствительности молочной железы к окситоцину. Молочные железы продолжают отвечать на окситоцин некоторое время после отнятия от груди, когда образование молока прекратилось [18,35,36].

Миометрий у ряда экспериментальных животных (миометрий крыс, морских свинок) отличается рядом особенностей. Так, роды у крысы связаны с внезапным повышением чувствительности матки к окситоцину [23]. В то время когда миометрий при доношенной беременности способен отвечать на 1 мЕД, или менее окситоцина, то за несколько дней до окончания беременности необходимо 10-кратное увеличение этой дозы. Аналогичные изменения обнаруживаются и в отношении концентрации окситоциновых рецепторов [23]. При этом концентрация окситоциновых рецепторов в течение всей беременности остается низкой, внезапно повышается за несколько часов до родов и остается максимальной в течение родов и затем снижается до предродового уровня, через 1-2 дня после родов.

Отмечено также отчетливое повышение концентрации окситоциновых рецепторов в небеременном роге унилатеральной беременности у крыс во время родов [3,27]. Когда концентрация окситоциновых рецепторов была определена во фракциях мембран миометрия, взятых у беременных

крыс, которым проводилась инфузия окситоцина, наблюдалась обратная зависимость между концентрацией окситоциновых рецепторов и пороговой дозой окситоцина, необходимой для вызывания постоянной родовой деятельности [26]. Выявлена также положительная корреляция между концентрацией окситоциновых рецепторов и маточной активностью, измеренной в единицах Монтевидео [26]. Таким образом, чувствительность матки к окситоцину регулируется концентрацией окситоциновых рецепторов.

Представляют интерес работы, в которых изучалось соответствие между концентрацией окситоциновых рецепторов и временем начала родов, когда продолжительность сроков беременности менялась, т.е. при преждевременных и запоздалых родах. Так, введение 500 мкг простагландина  $F_{2a}$  крысам на 18-й день беременности приводило к окончанию беременности на 2-3 дня раньше [4], при этом у этих животных также имело место повышение концентрации окситоциновых рецепторов в миометрии. Когда не осложненная беременность пролонгировалась на 1-2 дня введением лютеинизирующего рилизинг-гормона, наблюдалась соответствующая отсрочка в повышении концентрации окситоциновых рецепторов до наступления момента родов [10].

В отличие от крыс, чувствительность матки морских свинок к окситоцину повышается прогрессивно по мере прогрессирования беременности и достигает плато в последние 2 недели беременности [9]. Изменения в концентрации окситоциновых рецепторов идет параллельно повышению чувствительности матки [5]. При этом количество окситоциновых рецепторов в клетках миометрия повышается во время беременности и достигает максимума за 9 дней до окончания срока беременности и приблизительно через 12 ч после родов.

Наконец, матка женщины от-

носителем нечувствительна к окситоцину в ранние сроки беременности, но становится очень чувствительной к окситоцину непосредственно перед родами [12,16]. При этом 50-100-кратное увеличение дозы окситоцина требуется для индуцирования маточных сокращений при 7-нед. беременности по сравнению с доношенной беременностью.

В соответствии с изменениями чувствительности миометрия к окситоцину [54,55,57], концентрация окситоциновых рецепторов была низкой в небеременной матке, затем отмечено ее повышение на 13-17-й неделе беременности и далее 10-кратное повышение при сроках беременности 28-36 нед. [28,29]. Непосредственно перед родами уровень окситоциновых рецепторов еще дополнительно увеличивается на 40%. В ранние сроки беременности имеется лишь 2-кратное увеличение их концентрации, а в родах количество окситоциновых рецепторов в миометрии увеличивается в 150 раз по сравнению с миометрием небеременных женщин. У рожаящих крыс количество окситоциновых рецепторов в миометрии при преждевременных родах было таким же, как и у рожениц при срочных родах [25,28]. Существенно отметить, что концентрация окситоциновых рецепторов была существенно ниже у тех беременных, у которых индукция родов окситоцином была без эффекта, а также при перенесенной беременности.

При регуляции концентрации окситоциновых рецепторов в миометрии важно учитывать, что введение эстрогенов повышает чувствительность матки к окситоцину у крыс, морских свинок, кроликов и коров [19,22,32,44,53].

Среди других возможных факторов, активирующих маточную активность, следует отметить увеличение синтеза маточного актомиозина и промежуточных соединений /«gap junctions» [16,30,37]. Кроме того, введение эстрогенов приводит к повыше-

нию аффинности и концентрации окситоциновых рецепторов в миометрии овариэктомированных крыс [51]. R.Nissenson и соавт. [38] показали, что введение эстрадиола половозрелым кроликам приводит к повышению концентрации окситоциновых рецепторов, но без явного изменения их аффинности.

Прогестерон угнетает эффект эстрогенов. Введение крысам эстрадиола на 20-й день беременности (с одновременной овариэктомией) приводит к тому, что в 5 раз повышается концентрация окситоциновых рецепторов в миометрии спустя 48 ч, а одновременное введение прогестерона предотвращает вызванное эстрогеном повышение концентрации окситоциновых рецепторов [26].

Отмечается также изменение концентрации окситоциновых рецепторов в процессе эстрального цикла. Чувствительность к окситоцину миометрия была наивысшей в проэструсе и эструсе [15,21,31,48]. В метэструсе матка не отвечает на окситоцин. При этом концентрация окситоциновых рецепторов в миометрии у овец также была максимальной в эструсе [2,41,53].

Таким образом, имеется прямая зависимость между уровнем окситоциновых рецепторов в миометрии, чувствительностью матки к эндогенному и экзогенному окситоцину и эффективностью современных методов досрочного прерывания беременности. Поэтому изыскание эффективных методов повышения концентрации окситоциновых рецепторов в миометрии, децидуа является актуальной задачей научного и практического акушерства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Солофф М.// Взаимодействие гормонов с рецепторами. - 1979. - С.130-149

2. Alexandrova M., Soloff M.S.// Endocrinology. - 1980a. - Vol.106. - P.730-735.

3. Alexandrova M., Soloff M.S.// Endocrinology. - 1980b. - Vol. 106. - P.736-738.

4. Alexandrova M., Soloff M.S.// Endocrinology. - 1980c. - Vol.106. - P.739-743.

5. Alexandrova M., Soloff M.S.// Biol.Reprod. - 1980d. - Vol.22. - P.1106-1111.

6. Amico J.A., Seitchik J., Robinson A.G. // J. Clin.Endocrinol. - 1984. - Vol.58. - P. 274-279.

7. Ayad V.J., Wathes D.C. // J. Endocrinology. - 1989. - Vol.123. - P.11-18.

8. Ayad V.J., Wathes D.C.//J. Endocrinology. - 1990. - Vol. 123. - P.11-18.

9. Bell G.H.// J. Physiol. - / London/ 1941. - Vol.100. - P. 263-274.

10. Bercu B.B., Hyashi A., Poth M. et al.// Endocrinology. - 1980. - Vol.107. - P.504-508.

11. Bishop E.H. // Obstet. Gynecol. - 1964. - Vol.24. - P. 266-268.

12. Caldeyro-Barcia R., Poseiro J.J.// Ann. N.Y. Acad.Sci. - 1959. - Vol.75. - P.813-830.

13. Caldeyro-Barcia R., Sereno J.A.// In: Caldeyro-Barcia R., Heller H./ Eds., Oxytocin. Pergamon Press, London, 1961. - P. 177-211.

14. Caldeyro-Barcia R., Melander S., Coch J.A.// In: Fuchs F., Kloppner A. / Eds., Endocrinology of Pregnancy, 1st Ed., Harper, Row, New York, 1971. - P. 235-285.

15. Chan W.Y., O'Connell M., Pomeroy S.R.// Endocrinology. - 1963. - Vol. 72. - P. 279-286.

16. Csapo A.I., Comer G.W.// Science. - 1953. - Vol. 117. - P. 162-164.

17. De Geest K., Thiery M., Piron-Possuit G., Driegsche R.V. // J. Perinat. Med. - 1985. - Vol. 13. - P. 314-317.

18. DeNuccio D.S., Grosvenor C.E. // Amer. J. Physiol. - 1967. - Vol.212. - P.149-156.

19. Fitzpatrick R.J.// J.Endocrinol. - 1961. - Vol.22.

20. Fitzpatrick R.J., Bentley P. J. // In: Berde B. / Ed./ *Neurohypo-physial Hormones and Similar Polypeptides. Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer-Verlag, Berlin and New York, 1968. -Vol.23. - P. 190-285.
21. Flatters M. // *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* - 1954. -Vol.221. - P. 171-176
22. Follett B.K., Bentley P.J. // *J. Endocrinol.* - 1961. -Vol.29. -P.277-282.
23. Fuchs A. -R. // *Biol. Reprod.* - 1969. -Vol.L. -P. 344-355.
24. Fuchs A. -R., Husslein P., Fuchs F. // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 1981. -Vol. 141. -P. 694-697.
25. Fuchs A. -R., Fuchs F., Husslein P. et al. // *Science.* - 1982. -Vol.215. -P. 1396-1398.
26. Fuchs A. -R., Periyasamy S., Soloff M.S. // *Can. J. Biochem. Cell. Biol.* - 1983. -Vol.61. -P. 615-624.
27. Fuchs A. -R., Periyasamy S., Alexandrova M., Soloff M.S. // *J. Endocrinol.* - 1983b. -Vol.113. -P. 742-749.
28. Fuchs A. -R., Fuchs F., Husslein P., Soloff M.S. // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 1984. -Vol. 150. -P. 734-741.
29. Fuchs F. // In: *Oxytocin: Clinical and Laboratory Studies*, J.A. Amico, A.G. Robinson / Eds., Elsevier Science Publishers B.V. / Biomedical Division/, 1985. -P. 236-256.
30. Garfield R.E., Kannan M.S., Daniel E.E. // *Amer. J. Physiol.* - 1980. - Vol.238. -P. 81-89.
31. Gueme J.M., Stutinsky F. // *J. Physiol/ Paris/.* - 1961. -Vol.53. -P. 357-358.
32. Hays R.L., VanDemark N.L. // *Amer. J. Physiol.* - 1953. -Vol.172. -P. 553-556.
33. Izumi H., Ichihara J., Uchiumi Y., Shirakawa K. // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 1990. -Vol.163, -P. 638-647.
34. Koffer E., Husslein P., Langer M. et al. // *Geburtshilfe Frauenheilk.* - 1983. -Vol.43. -P. 533-537.
35. Linzell J.L. // *Physiol. Rev.* - 1959. -Vol.39. -P. 534-576.
36. Meites J., Nicill C.S., Talwalker P.K. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* - 1960. -Vol. 103. -P. 118-122.
37. Michael C.A., Schofield B.M. // *J. Endocrinol.* - 1969. -Vol.44. -P. 501-511.
38. Nissenson R., Plouret G., Hechter O. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 1978. - Vol. 75. -P. 2044-2049.
39. Nissenson R., Flouret G., Hechter O. // *Biochem. Biophys.* - 1980. - Vol. 628. -P. 209-219.
40. Rhodes L, Nathanielsz P.W. // *Biol. Reprod.* - 1990. -Vol.42. -P. 834-841.
41. Roberts J.S., Mc Cracken J.A., Gavagan G.E., Soloff M.S. // *J. Endocrinology.* - 1976. -Vol.99. -P. 1107-1114.
42. Robinson A. G. // *J. Clin. Invest.* - 1974. -Vol. 54. -P.209-212.
43. Robinson A.G., Ferin M., Zimmermann E.A. // *J. Endocrinology.* - 1976. -Vol.98. -P. 468-475.
44. Robson J. M. // *J. Physiol. [London].* - 1936. -Vol.88. - P. 100-111.
45. Sakamoto H., Den K., Yamamoto T. et al. // *Endocrinol. Jpn.* - 1979. - Vol.26. -P. 515-522.
46. Sala N., Freire F. // *Biol. Reprod.* - 1974. -Vol. 11. -P.7-17.
47. Schallenberger E., Schams D., Meyer H.H.D. // *J. Reprod. Fertil., Suppl.* - 1989. -Vol. 37-P.277-286.
48. Schneider N., Stumpf C. // *Arch. Int. Pharmacodyn.* - 1953. - Vol. 94, -P. 406-415.
49. Sheldrick E.L., Flint A.P.F. // *J. Endocrinol.* - 1985. -Vol.106. -P.249-258.
50. Smyth C.N. // *Lancet.* - 1958. - Vol. I. -P. 237-239.
51. Soloff M.S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1975. - Vol.65. -P.205-212.
52. Soloff M.S., Wieder M. // *Can. J. Biochem. Cell. Biol.* - 1983. -Vol. 61. -P. 631-635.
53. Soloff M.S. // In *Oxytocin: Clinical and Laboratory Studies*, J.A. Amico, A.G. Robinson/ Eds., Elsevier Science Publishers B.V/ Biomedical Division/, - 1985. -P.259-275.