

Токолиз в современном акушерстве: возможные перспективы

А.О. Кирьянова, А.В. Мурашко

Первый Московский государственный медицинский университет, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность проблемы преждевременных родов (ПР) обусловлена высокой распространённостью и неонатальной смертностью. Последствия ПР для плода часто бывают фатальными: на их долю приходится 70% неонатальной смертности и 36% — младенческой. Тяжёлый неврологический дефицит (детский церебральный паралич, эпилепсия, внутрижелудочковые кровоизлияния, ретинопатия, слепота, потеря слуха, задержка нервно-психического и моторного развития) присутствует у 68% выживших недоношенных детей. Кроме того, дети, преждевременно рождённые, имеют высокий риск гнойно-септических заболеваний. Метаболические последствия недоношенности формируют предпосылки для развития таких заболеваний, как метаболический синдром и артериальная гипертензия. В этой связи весьма важным и актуальным лечебным мероприятием в акушерстве является токолитическая терапия. Однако большинство известных и активно применяющихся токолитических препаратов обладают недостаточным для длительного пролонгирования беременности результатом или ассоциированы с серьёзными побочными эффектами. В настоящее время идёт активный поиск новых токолитиков с целью получения наиболее безопасного, мощного и долгосрочного эффекта. В данной обзорной статье рассмотрены наиболее перспективные и актуальные препараты, которые имеют хорошие шансы войти в рутинную акушерскую практику. Для этого проанализированы научные работы, метаанализы, систематические обзоры, находящиеся в открытом доступе в базах данных PubMed, Embase, Web of Science, Google Scholar и РИНЦ. Для анализа преимущественно отбирали публикации, вышедшие на английском языке и размещённые в базах данных не более пяти лет назад, за исключением фундаментальных работ с более давним сроком публикации.

Ключевые слова: преждевременные роды; токолиз; токолитическая терапия.

Для цитирования:

Кирьянова А.О, Мурашко А.В. Токолиз в современном акушерстве: возможные перспективы // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2024. Т. 11, № 3. С. XX-XX.
DOI: <https://doi.org/10.17816/aog626529>

Рукопись получена: 06.02.2024

Рукопись одобрена: 04.06.2024

Опубликована online: 09.09.2024

Распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

© Эко-Вектор, 2024

Current possibilities and prospects of tocolytic therapy

Anastasia O. Kiryanova, Andrey V. Murashko.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The urgency of the problem of preterm birth (PB) is because of its high prevalence and neonatal mortality. The effects of PB on the fetus are often fatal, and PB accounts for 70% of neonatal mortality and 36% of infant mortality. Severe neurological deficits (e.g., cerebral palsy, epilepsy, intraventricular hemorrhages, retinopathy, blindness, hearing loss, delayed neuropsychiatric and motor development) occur in 68% of surviving premature infants. Additionally, children born prematurely have a high risk for purulent septic diseases. The metabolic consequences of prematurity cause diseases such as metabolic syndrome and hypertension. Thus, tocolytic therapy is a crucial therapeutic measure in obstetrics. However, most known and actively used tocolytic drugs induce insufficient effect for long-term prolongation of pregnancy or have serious side effects. Currently, there is a search for new tocolytics to obtain safe, adequate, and long-term effects. This review examines promising and relevant drugs that may be used in routine obstetric practice. Scientific articles, meta-analyses, and systematic reviews from the databases PubMed, Embase, Web of Science, and Google Scholar, and RSCI were analyzed. For the analysis, publications in English and posted no more than 5 years before the study was conducted were selected, except for fundamental works with a longer publication period.

Keywords: preterm birth; tocolysis; tocolytic therapy.

TO CITE THIS ARTICLE:

Kiryanova AO, Murashko AV. Current possibilities and prospects of tocolytic therapy. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(3):XX-XX.
DOI: <https://doi.org/10.17816/aog626529>

Received: 06.02.2024

Accepted: 04.06.2024

Published online: 09.09.2024

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Eco-Vector, 2024

现代产科中的分娩镇痛：可能的前景

Anastasia O. Kiryanova, Andrey V. Murashko.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

简评

早产问题之所以紧迫，是因为其发病率和新生儿死亡率都很高。早产对胎儿的影响往往是致命的：占新生儿死亡率的 70%，占婴儿死亡率的 36%。68% 的存活早产儿存在严重的神经系统缺陷（脑瘫、癫痫、脑室出血、视网膜病变、失明、听力损失、神经精神和运动发育迟缓）。此外，早产儿患化脓性败血症的风险也很高。早产的代谢影响是代谢综合征和高血压等疾病发展的先决条件。在这方面，溶血疗法是产科中非常重要和相关的治疗措施。然而，大多数已知和积极使用的促溶血药物在延长妊娠期方面效果不佳，或伴有严重的副作用。为了获得最安全、最有效和最持久的疗效，人们正在积极寻找新的促溶血药物。这篇综述文章探讨了最有希望进入常规产科实践的相关药物。为此，我们分析了开放数据库 PubMed、Embase、Web of Science、Google Scholar 和 RSCI 中的科学论文、荟萃分析和系统综述。为了进行分析，主要选择了不超过五年前在数据库中发布的英文出版物，但出版时间较长的基础著作除外。

关键词： 早产；溶胎；溶胎疗法。

引用本文：

Kiryanova AO, Murashko AV. 现代产科中的分娩镇痛：可能的前景. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(3):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog626529>

收到: 06.02.2024

接受: 04.06.2024

发布日期: 09.09.2024

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Eco-Vector, 2024

ОБОСНОВАНИЕ

Преждевременные роды (ПР) или роды в сроки от 22 до 36⁶ недель беременности остаются актуальной проблемой для социального здоровья во всем мире, составляя около 11,5% от суммы всех родов в развитых странах, с ними ассоциированы около 80% случаев младенческой смертности и заболеваемости. Актуальность ПР обусловлена тем, что до сих пор, несмотря на многочисленные исследования, не удалось определить точную этиологию и патогенез рассматриваемой патологии. В настоящий момент достигнуты значительные результаты в снижении частоты ПР, которая в развитых странах не превышает 10–15% [1, 2]. Что же позволило улучшить перинатальные исходы? Распространённое применение таких препаратов, как прогестерон, блокаторы окситоциновых рецепторов для пролонгирования беременности, использование сульфата магния для нейропротекции головного мозга плода, введение сурфактанта — всё это улучшает перинатальные исходы при ПР, снижает заболеваемость и смертность новорождённых. Именно фармакотерапия является наиболее эффективным и действенным методом профилактики и лечения ПР. Наш обзор посвящён анализу современных литературных данных о наиболее эффективных и в то же время безопасных токолитических препаратах.

КЛАССИЧЕСКАЯ ТОКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Среди наиболее важных мероприятий, направленных на снижение частоты ПР, большую роль играет токолитическая терапия.

Показанием к проведению токолиза считаются ПР, клиническими критериями которых являются схватки не менее четырёх за 20 мин и динамические изменения шейки матки. Токолиз проводится на сроках 24–34 недели гестации [2]. В качестве классической токолитической терапии используются следующие группы препаратов: блокаторы кальциевых каналов; блокаторы окситоциновых рецепторов; ингибиторы циклооксигеназы; β 2-адреномиметики; сульфат магния; препараты прогестерона; донаторы оксида азота (NO).

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ (АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ)

Среди блокаторов кальциевых каналов хорошо изучен и наиболее часто применяется нифедипин. Данный препарат блокирует кальциевые каналы L-типа, расположенные в клетках миометрия. Блокада медленных кальциевых каналов L-типа ведёт к ингибированию транспорта ионов кальция через мембрану гладких миоцитов миометрия без влияния на концентрацию кальция в плазме, но с уменьшением накопления кальция внутри миоцитов. При отсутствии ионов кальция не происходит взаимодействия актина и миозина, обеспечивающих сократимость гладкомышечных клеток. В результате этого сокращения миометрия не происходит, что и обуславливает токолитическое действие нифедипина. При сравнении действия нифедипина с β 2-адреномиметиками выявлен более выраженный токолитический эффект с меньшими побочными эффектами: гиперемия кожных покровов, аллергические реакции, тахикардия, артериальная гипотензия, периферические отёки, диспептические явления, повышение активности печёночных трансаминаз, внутрипечёночный холестаз, головная боль [2]. При длительном приёме в высоких дозах возможны такие побочные эффекты, как парестезии и миалгии, тремор, нарушения зрения, бессонница, увеличение суточного диуреза. При длительном приёме в высоких дозах возможны нарушения функции почек [3].

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (НПВС)

Для терапии угрожающих ПР используются препараты группы НПВС (индометацин), ингибирующие активность циклооксигеназы-2, что ведёт к снижению синтеза простагландинов E2 и F2a [4]. Это лечение патогенетически обосновано, так как известно, что весомая роль в развитии родовой деятельности принадлежит простагландинам. Длительное применение этой группы препаратов связано с такими побочными эффектами, как изъязвление слизистой оболочки желудка (ультцерогенное действие), снижение агрегации тромбоцитов, желудочное кровотечение, развитие «аспириновой астмы», бронхоспазм, нарушение функции почек. Чтобы избежать преждевременного закрытия боталлова протока у плода и маловодия, необходимо использовать данный препарат не более трёх суток.

β 2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

В настоящее время из данной группы препаратов наиболее часто используют гексопреналин, сальбутамол, фенотерол. В частности, в Российской Федерации используют гексопреналин. Препарат обладает доказанной эффективностью при пролонгировании беременности до двух суток. Гексопреналин снижает сократительную активность миометрия за счёт стимуляции постсинаптических β_2 -адренорецепторов, сопряжённых с Gs-белками, стимулирующими аденилатциклазу, что ведёт к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), активации цАМФ-зависимой протеинкиназы в гладкомышечных клетках, которая угнетает киназу лёгких цепей миозина, в результате нарушается фосфорилирование лёгких цепей миозина и не происходит взаимодействия с актином. Кроме того, цАМФ-зависимая протеинкиназа угнетает фосфоламбан, в результате увеличивается активность кальциевой аденозинтрифосфатазы (АТФазы), концентрация кальция в цитоплазме снижается. Всё это ведёт к снижению тонуса и сократительной активности миометрия [5]. Однако у β_2 -адреномиметиков существует множество противопоказаний для использования: сердечно-сосудистые заболевания матери (тахикардии и другие нарушения сердечного ритма, врождённые и приобретённые пороки сердца), гипертиреоз, закрытоугольная форма глаукомы, инсулинзависимый сахарный диабет, дистресс плода, не связанный с гипертонусом матки. Помимо этого, данные фармпрепараты имеют много побочных эффектов как со стороны матери (тошнота, рвота, головная боль, гипокалиемия, повышение уровня глюкозы крови, нарушения ЦНС, тремор, тахикардия, одышка, отёк лёгких), так и со стороны плода (тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия).

Сульфат магния

Современных рекомендаций по использованию сульфата магния в качестве токолитика нет. В большинстве стран сульфат магния не зарегистрирован в качестве токолитического средства, но применяется у беременных при гипомagneмии, пре- и эклампсии. Токолитическое действие развивается в результате угнетения сократительной способности миометрия (снижение поглощения, связывания и распределения ионов кальция в клетках гладких миоцитов) под влиянием ионов магния, усиления кровотока в матке в результате вазодилатирующего действия, обусловленного блокирующим действием на медленные кальциевые каналы гладких миоцитов миометрия. Отмечаются следующие побочные эффекты при внутривенном введении препарата: при гипермагнемии — брадикардия, диплопия, гиперемия, потливость, артериальная гипотензия, угнетение деятельности сердца и ЦНС, головная боль, чувство тревоги, слабость, атония матки, вторичная гипокальциемия с признаками вторичной тетании. Имеются исследования, отображающие снижение риска церебрального паралича у детей, родившихся до 32 недель беременности [6]. В этой связи в современных условиях сульфат магния применяют для нейропротекции плода при ПР.

Донаторы NO

Еще одной группой токолитических препаратов являются донаторы NO. Однако данные препараты практически не используют рутинно. Нитраты взаимодействуют с SH-группами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что ведёт к высвобождению NO — мощного эндотелиального релаксирующего фактора, который вызывает активацию гуанилатциклазы, что приводит к увеличению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Увеличение содержания цГМФ в гладкомышечных клетках активирует киназы лёгкой цепи миозина, приводящие к расслаблению гладких мышц [7]. Поэтому нитроглицерин также можно использовать в качестве токолитика. Однако нет убедительных данных, подтверждающих или опровергающих его эффективность. Побочные эффекты: головная боль, ортостатическая гипотензия, резкое снижение артериального давления, аллергические реакции, гипертермия.

Препараты прогестерона

В терапии ПР в России используется микронизированный прогестерон, по химической структуре идентичный эндогенному прогестерону, чем и обусловлены основные фармакологические и метаболические эффекты данного лекарственного средства [8]. Микронизированная форма обеспечивает оптимальную всасываемость и биодоступность. Влияние микронизированного прогестерона на матку при угрозе ПР обусловлено не только прямым действием прогестерона, но и специфическими свойствами его метаболитов, образующихся при пероральном пути введения за счёт группы β -метаболитов — 5β -прегнандиона и 5β -прегнанолонa, которые обладают токолитическим эффектом. Данный эффект обеспечивается за счёт ингибирования связывания эндогенного окситоцина с

рецепторами матки (5β -прегнандион), а также с рецепторами серотонина, ацетилхолина, простагландина E2 (5β -прегнанолон) [9].

АНТАГОНИСТЫ ОКСИТОЦИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Проведённые исследования показали, что атозибан показывает более высокую эффективность и позволяет пролонгировать беременность более чем на 7 дней в сравнении с гексопреналином и нифедипином. Кроме того, после терапии атозибаном каждой третьей пациентке удалось доносить беременность (33,3 и 22,6%) [3, 10]. Первым синтезированным антагонистом окситоциновых рецепторов является атозибан. Нонапептид 1-деамино-2-D-тир-(О-этил)-4-трионин-8-орн-окситоцин, названный атозибаном (атозибан, atosiban), помимо блокады окситоциновых рецепторов, также блокирует и V1A-рецепторы, один из трёх типов вазопрессиновых рецепторов, среди которых различают ещё V1B- и V2-рецепторы [10]. Как известно, окситоцин даёт утеростимулирующий эффект за счёт активации не только окситоциновых рецепторов, но и V1A-рецепторов, поэтому способность атозибана блокировать V1A-рецепторы, вероятно, дополняет его токолитический потенциал.

Проведён ряд исследований, в том числе многоцентровых, в которых оценивался токолитический эффект внутривенно вводимого атозибана и его влияния на систему «мать–плод» в сравнении с другими широко используемыми токолитами. Эти исследования показали, что атозибан, подобно вышеперечисленным токолитами, позволяет на 2–7 сут задержать роды, давая возможность подготовить плод к рождению. Важным преимуществом является меньшая частота развития побочных эффектов как у матери, так и у плода.

Однако считается, что доказательств превосходства атозибана над другими токолитами по оказываемому эффекту и по неонатальным исходам пока недостаточно. Так, по данным литературы [6, 10], различия между атозибаном и нифедипином в отношении ингибирования сократительной деятельности матки и перинатальных исходов отсутствуют. Поэтому токолиз с помощью атозибана может быть медикаментозным методом выбора при лечении ПР, особенно у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и при многоплодной беременности. В целом, в последние годы рекомендуется в начале токолиза использовать атозибан или нифедипин в течение 48 ч, так как это даёт хороший результат при наименьшем числе побочных эффектов, хотя положительный эффект и при этой терапии достигается не в 100% случаев.

Ряд учёных считает целесообразным применение атозибана в комбинации с другими токолитами, в том числе с нифедипином, с β_2 -адреномиметиками, например, с ритодрином, с донаторами азота или с сульфатом магния. Преимущество такой комбинированной токолитической терапии продемонстрировано в опытах с изолированным миометрием беременных в отношении индуцируемых окситоцином сокращений миометрия [11]. Недостатком токолитической терапии с участием атозибана является то, что данный препарат способен повышать синтез простагландинов E2 и F2A и провоспалительных цитокинов IL-6 и CCL5 в амниотической оболочке, как это установлено в опытах с первичными амниоцитами человека [10]. Исследования показали, что активация синтеза простагландинов и цитокинов под влиянием атозибана идёт с участием G α i-белка, активирующего фактор транскрипции NF- κ Bp65, в результате чего происходит активация MAP-киназ. Преимущественно активируются киназы ERK1/2 и белка p38. Другой причиной неэффективности атозибана как токолита может быть его способность снижать эффективность активации β_2 -адренорецепторов миометрия, в результате чего происходит ингибция влияния β -адренорецепторного ингибирующего механизма (β -АРИМ) на тонус матки [3, 10]. Действительно, в экспериментах было показано, что атозибан снижает способность адреналина ингибировать спонтанную сократительную активность продольных полосок рога матки небеременных крыс. Представленные в исследовании данные указывают на то, что атозибан лучше всего применять в комбинации с такими токолитами, как НПВС и β_2 -адреномиметики. Невысокая биодоступность атозибана и необходимость парентерального введения и госпитализации также ограничивают возможность его широкого применения, что требует поиска новых антагонистов окситоциновых рецепторов, в том числе пригодных к пероральному применению. В последние годы обсуждается вопрос о возможности клинического применения нового пептидного блокатора окситоциновых рецепторов — барусибана (barusiban). Препарат является более селективным антагонистом окситоциновых рецепторов, чем атозибан. Барусибан создан на основе окситоцина, то есть относится к пептидным антагонистам окситоциновых рецепторов. Его селективность в отношении

окситоциновых рецепторов действительно выше, чем в отношении V1A- или V2-рецепторов. У барусибана эффективность и длительность блокирующего эффекта выше, чем у атозибана. В условиях *in vivo* барусибан блокирует вызванную окситоцином сократительную деятельность матки у беременных обезьян. Однако у женщин с угрозой ПР в позднем сроке беременности барусибан оказался неэффективным, что было продемонстрировано в 21-центровом исследовании, проведенном в нескольких европейских странах [11]. В то же время селективные блокаторы V1A-рецепторов релковаптан (relcovaptan) или препарат SR49059 в этой ситуации оказались более эффективными, чем барусибан. Это демонстрирует, что причиной ПР может быть как преждевременная экспрессия окситоциновых рецепторов в миометрии, так и экспрессия вазопрессиновых рецепторов. При этом препарат SR49059, антагонист V1A-рецепторов, может быть эффективен при лечении дисменореи.

В настоящее время активно изучается вопрос синтеза непептидных антагонистов окситоциновых рецепторов, так как полагают, что при пероральном применении они покажут большую биодоступность, чем пептидные формы атозибана или барусибана. В частности, синтезированы такие препараты, как L368899, GSK221149A (retosiban), WAY1627720 и SSR-126768A, которые ещё проходят предклиническую апробацию [12]. Препарат L368899 является эффективным антагонистом окситоциновых рецепторов. Его преимущество заключается в способности проходить через гематоэнцефалический барьер, что может иметь дополнительное значение при лечении психических заболеваний, связанных с дисфункцией окситоцинергических нейронов (аутизм или шизофрения). Препарат GSK221149A (ретозибан) обладает наиболее высоким сродством к вазопрессиновым (V1A- и V2-) рецепторам, а по эффективности блокирования окситоциновых рецепторов в 15 раз превосходит атозибан [13]. У небеременных крыс как пероральное, так и парентеральное введение ретозибана вызывает длительное снижение индуцированного окситоцином сокращения миометрия. Интересно, что у беременных крыс внутривенное введение ретозибана вовсе блокирует сократительную активность матки. Особенности препарата SSR-126768A являются быстрая реализация и высокая продолжительность токолитического эффекта. В экспериментах с изолированным миометрием небеременных крыс этот препарат блокировал вызванные окситоцином сокращения. В условиях целого организма он, будучи введенным перорально, также блокировал индуцируемые окситоцином сокращения миометрия подопытных крыс. Полагают, что препарат WAY1627720, как и другие непептидные блокаторы, имеет хорошую перспективу в токолитической терапии [14].

ТОКОЛИТИКИ БУДУЩЕГО

АНТАГОНИСТЫ ПРОСТАГЛАНДИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ОВЕ002 является мощным и селективным антагонистом рецептора простагландина PGF2 α , который применяется перорально в виде низкомолекулярного пролекарства. При ингибировании рецепторов PGF2 α снижается активность воспалительного процесса, уменьшается тонус матки и оказывается протекторное действие в отношении разрывов плодных оболочек, которые являются факторами, запускающими ПР. Это пероральное пролекарство на основе сложного эфира валина легко гидролизуетс до столь же мощного и высокоселективного метаболита антагониста PGF2 α ОВЕ002. Некоторые исследования подтвердили, что пролекарство заметно снижало спонтанные сокращения матки у беременных крыс, не оказывая неблагоприятного воздействия на артериальный проток, почки или процессы коагуляции [15, 16]. Результаты исследований позволили оценить этот препарат-кандидат у пациенток с ПР. Его клинические испытания в плане безопасности, эффективности и фармакокинетического профиля у беременных с ПР продолжаются.

В отличие от индометацина, ОВЕ002 не имеет побочных эффектов на плод, связанных с ингибированием синтеза простагландинов [17, 18]. Комбинация ОВЕ002 с другими видами лечения может оказывать аддитивное или синергетическое воздействие на сокращения матки, тем самым увеличивая сроки беременности.

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

Полагают, что токолитическое действие аминофиллина (теофиллина) вызвано избирательным подавлением активности специфических фосфодиэстераз, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ, снижению внутриклеточной концентрации кальция и в итоге — к расслаблению миометрия [19–23]. Результаты экспериментальных исследований

in vitro показывают, что основную роль, по-видимому, играют изоферменты III и IV типов. Подавление активности этих изоферментов может также вызывать некоторые побочные эффекты аминофиллина (теофиллина), в том числе рвоту, артериальную гипотензию и тахикардию.

Однако применение аминофиллина при ПР может привести к созданию потенциально опасных концентраций теофиллина и кофеина в плазме крови новорождённого. Новорождённым, матери которых при беременности получали аминофиллин (особенно в III триместре), требуется медицинское наблюдение для контроля возможных симптомов интоксикации теофиллином. Теофиллин выделяется с грудным молоком. При применении аминофиллина кормящей матерью в период лактации возможно появление раздражительности у ребенка.

Таким образом, применять аминофиллин при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) возможно в случаях, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ИНГИБИТОРЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ИНДУЦИРУЮЩИХ СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МИОМЕТРИЯ: АГЕНТЫ 2-APB, GLYCYL-H-1152 И HC-067047

Внутриклеточные сигнальные пути, которые регулируют сократительную активность миометрия, служат мишенью для действия препаратов токолитической терапии. Агенты 2-APB, glycyL-H-1152 и HC-067047 были идентифицированы как ингибиторы сократимости матки и имеют токолитический потенциал. Тем не менее эффективность новых препаратов ещё предстоит всесторонне оценить и сравнить с известными лекарствами, которые подверглись более тщательному изучению, такие как ингибиторы фосфодиэстеразы аминофиллин и ролипрам или клинически используемые нифедипин и индометацин.

HC-067047 является ингибитором *transient receptor potential subfamily V, member 4 (TRPV4)*, неселективного катионного канала, проницаемого для внеклеточного Ca^{2+} [24–27]. *TRPV4* активируется стимулами, лежащими в основе физиологии родов. Ингибируя каналы *TRPV4*, HC-067047 предотвращает приток внеклеточного Ca^{2+} через эти каналы, тем самым не допуская повышения уровня внутриклеточного Ca^{2+} и сократимость миометрия. *TRPV4* в высокой степени экспрессируется в миометрии беременных, уровни белка *TRPV4* увеличиваются по мере развития беременности. Эти данные предполагают, что ингибирование *TRPV4* может быть потенциально новой токолитической стратегией, однако эффекты ингибиторов *TRPV4*, таких как HC-067047, на спонтанные сокращения миометрия беременных ещё не исследованы.

2-APB первоначально был введён в качестве ингибитора рецепторов инозитолтрифосфата (IP₃, IP₃R) [28]. Таким образом, 2-APB оказывает неспецифическое ингибирующее действие как на IP₃R, так и на кальциевые каналы, а также на другие транспортеры Ca^{2+} , например, саркоплазматический Ca^{2+} -АТФазные насосы и каналы семейства TRPC [29–33]. С момента открытия 2-APB тестировали на полосках миометрия грызунов в нескольких исследованиях, в которых было обнаружено, что он ингибирует как стимулированные агонистами (окситоцин, тетрагликозид пенногенина, растительный экстракт *Lannea acida*, растительный экстракт *Ficus deltoidea*), так и спонтанные сокращения миометрия [34]. Однако, несмотря на мощное ингибирование сократительной способности матки беременных грызунов, эффекты 2-APB на спонтанные сокращения миометрия женщин ещё предстоит изучить.

Необходимы дальнейшие исследования по оценке токолитической эффективности и безопасности этих агентов *in vivo* с использованием моделей ПР.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ TLR4

Имеются убедительные доказательства того, что воздействие провоспалительных медиаторов становится основным фактором синдрома воспалительной реакции плода, который часто сопровождает ПР. Toll-подобные рецепторы (TLR) являются критически важными виновниками активации воспаления. TLR4 играют колоссальную роль благодаря своей способности воспринимать и интегрировать сигналы от ряда микробных и эндогенных триггеров, чтобы провоцировать и поддерживать воспаление. Доклинические исследования определили TLR4 как привлекательную фармакологическую мишень для обеспечения покоя матки и защиты плода от воспалительного повреждения.

Новые низкомолекулярные ингибиторы передачи сигналов TLR4, в частности антагонисты опиоидных рецепторов налоксон и налтрексон, показали высокую эффективность в моделях на животных для предотвращения ПР, вызванных бактериальными миметиками липополисахаридами, умерщвлёнными нагреванием.

Среди преимуществ этого семейства соединений — относительно простой синтез, стабильность при обращении и транспортировке, а также потенциальная пригодность для использования в условиях ограниченных ресурсов, где происходит большая часть младенческой смертности. Более того, они легко проникают в плаценту; на основании данных по отрицательному изомеру (-)-налоксона предполагается, что они безопасны для беременных и новорождённых [35, 36].

Необходимы дальнейшие исследования изучения безопасности и эффективности налоксоновых препаратов [37]. В частности, необходимо оценить риск неспецифического подавления иммунного ответа и его влияние на защиту матери от инфекции.

Однако все перечисленные препараты имеют недостатки, главными из которых являются побочные эффекты у матери и плода, слабый эффект токолиза, способный отсрочить роды на непродолжительное время, новизна препаратов, требующая дальнейших рандомизированных многоцентровых проспективных исследований.

Перспективным направлением токолитической терапии является комбинированная токолитическая терапия, включающая несколько препаратов. Такой метод позволяет снизить дозу препарата, вызывающего побочные эффекты, за счёт включения в терапию дополнительного токолитака.

АНТАГОНИСТЫ АКТИВИРУЕМОГО КАЛЬЦИЕМ ХЛОРИДНОГО КАНАЛА ANOSTAMIN-1 (ANO1)

Это класс новых кандидатов для комбинированной терапии с нифедипином. Поскольку блокада ANO1 вызывает гиперполяризацию мембран клеток миометрия, что нарушает генерацию возбуждения и сокращения, комбинированные эффекты ингибиторов ANO1 и нифедипина ограничивают ток Ca^{2+} и вместе создают противоположный синергетический эффект при более низких дозах каждого токолитака.

Кроме того, антагонисты ANO1 являются новыми кандидатами для комбинированной терапии с β 2-адреномиметиками. β 2AR представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который активирует аденилатциклазу, повышает уровень цАМФ и активирует протеинкиназу A [38, 39]. Протеинкиназа A в конечном итоге ингибирует фосфорилирование лёгкой цепи миозина, способствуя расслаблению гладкомышечных волокон. Есть некоторые доказательства того, что агонизм β 2AR приводит к активации Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, которая ингибирует специфически ANO1. Активация β 2AR может влиять на активность ANO1 в родах посредством CaMKII-опосредованного ингибирования. Таким образом, β 2-адреномиметики и антагонисты ANO1 могут работать синергетически, чтобы расслабить миометрий с низкими дозами каждого препарата в качестве новой потенциальной терапии.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АНТАГОНИСТОВ ПРОСТАГЛАНДИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ OBE002 С ДРУГИМИ ТОКОЛИТИКАМИ

В отличие от индометацина, OBE002 не имеет побочных эффектов на плод, связанных с ингибированием синтеза простагландинов [40]. Комбинирование OBE002 с другими видами лечения может оказывать аддитивное или синергетическое воздействие на сокращения матки, тем самым увеличивая срок беременности.

Использование OBE022, пролекарства антагониста $\text{PGF}2\alpha$, в сочетании со стандартными лекарствами и другими токолитическими препаратами может предоставить новые альтернативы лечению ПР. Дозы нифедипина потенциально могут быть уменьшены и/или поэтапно введены при совместном применении с OBE022. Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между пролекарством OBE022 и сульфатом магния, бетаметазоном или атозибаном не наблюдалось. Однако воздействие нифедипина заметно увеличилось. Совместное введение OBE022 с сульфатом магния, бетаметазоном, атозибаном и нифедипином не вызывает опасений и может предоставить новые эффективные альтернативы лечению ПР [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент сложно назвать препарат выбора для токолитической терапии. Известные и активно используемые в клинической практике токолитики не отличаются высокой вероятностью надежной и безопасной пролонгации беременности в каждом случае. Именно поэтому для акушерской клиники наиболее актуальным направлением продолжает оставаться поиск более активных, эффективных и избирательных токолитических препаратов, которые необходимы для остановки ПР, снижения сократительной деятельности миометрия при ЭКО и острого токолиза в родах (в интересах плода). Изучение и поиск антагонистов сигнальных путей ПР — это перспективная и многообещающая область исследований, целью которой является полное управление ПР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.О. Кирьянова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). А.В. Мурашко — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. A.O. Kiryanova — conception and design of the study, collection and processing of material, writing and editing of the text. A.V. Murashko — conception and design of the study, collection and processing of material, editing. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Consent for publication. The patients who participated in the study signed an informed consent to participate in the study and publish medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barfield W.D. Public health implications of very preterm birth // Clin Perinatol. 2018. Vol. 45, N 3. P. 565–577. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.007
2. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Адамян Л.В., и др. Клинические рекомендации: Преждевременные роды. М., 2020.
3. Green E.S., Arck P.C. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus // Semin Immunopathol. 2020. Vol. 42, N 4. P. 413–429. doi: 10.1007/s00281-020-00807-y
4. Fowlie P.W., Davis P.G. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003. Vol. 88, N 6. P. F464–F466. doi: 10.1136/fn.88.6.f464
5. Wilson A., Hodgetts-Morton V.A., Marson E.J., et al. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924) // Cochrane Database Syst Rev. 2022. Vol. 8, N 8. P. CD014978. doi: 10.1002/14651858.CD014978.pub2
6. Prasath A., Aronoff N., Chandrasekharan P., Diggikar S. Antenatal magnesium sulfate and adverse gastrointestinal outcomes in preterm infants-a systematic review and meta-analysis // J Perinatol. 2023. Vol. 43, N 9. P. 1087–1100. doi: 10.1038/s41372-023-01710-8

7. Косякова О.В., Беспалова О.Н. Профилактика и терапия угрожающих преждевременных родов при многоплодии // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68, № 4. С. 55–70. EDN: TLCJUV doi: 10.17816/JOWD68455-70
8. Norman J.E. Progesterone and preterm birth // *Int J Gynaecol Obstet*. 2020. Vol. 150, N 1. P. 24–30. doi: 10.1002/ijgo.13187
9. Thiele K., Hierweger A.M., Riquelme J.I.A., et al. Impaired progesterone-responsiveness of CD11c⁺ dendritic cells affects the generation of CD4⁺ regulatory T cells and is associated with intrauterine growth restriction in mice // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. P. 96. doi: 10.3389/fendo.2019.00096
10. Kirchhoff E., Schneider V., Pichler G., et al. Hexoprenaline compared with atosiban as tocolytic treatment for preterm labor // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022. Vol. 82, N 8. P. 852–858. doi: 10.1055/a-1823-0176
11. Helmer H., Saleh L., Petricevic L., et al. Barusiban, a selective oxytocin receptor antagonist: placental transfer in rabbit, monkey, and human // *Biol Reprod*. 2020. Vol. 103, N 1. P. 135–143. doi: 10.1093/biolre/iaaa048
12. Saade G.R., Shennan A., Beach K.J., et al. Randomized trials of retosiban versus placebo or atosiban in spontaneous preterm labor // *Am J Perinatol*. 2021. Vol. 38, N S01. P. e309–e317. doi: 10.1055/s-0040-1710034
13. Powell M., Saade G., Thornton S., et al. Safety and outcomes in infants born to mothers participating in retosiban treatment trials: ARIOS follow-up study // *Am J Perinatol*. 2023. Vol. 40, N 10. P. 1135–1148. doi: 10.1055/s-0041-1733784
14. Deng W., Yuan J., Cha J., et al. Endothelial cells in the decidual bed are potential therapeutic targets for preterm birth prevention // *Cell reports*. 2019. Vol. 27, N 6. P. 1755–1768.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.049
15. Manning M., Misicka A., Olma A., et al. Oxytocin and vasopressin agonists and antagonists as research tools and potential therapeutics // *J of Neuroendocrinol*. 2012. Vol. 24, N 4. P. 609–628. doi: 10.1111/j.1365-2826.2012.02303.x
16. Boccia M.L., Gorsaud A.P., Bachevalier J., et al. Peripherally administered non-peptide oxytocin antagonist, L368,899, accumulates in limbic brain areas: a new pharmacological tool for the study of social motivation in non-human primates // *Hormones and Behavior*. 2007. Vol. 52, N 3. P. 344–351. doi: 10.1016/j.yhbeh.2007.05.009
17. Pohl O., Méen M., Lluel P., et al. Effect of OBE022, an oral and selective non-prostanoid PGF2 α receptor antagonist in combination with nifedipine for preterm labor: a study on RU486-induced pregnant mice // *Reprod Sci*. 2017. Vol. 24, N 40A. S-002.
18. Pohl O., Chollet A., Kim S.H., et al. OBE022, an oral and selective prostaglandin F2 α receptor antagonist as an effective and safe modality for the treatment of preterm labour // *J Pharmacol Exp Ther*. 2018. Vol. 366, N 2. P. 349–364. doi: 10.1124/jpet.118.247668
19. Fernandez-Martinez E., Ponce-Monter H., Soria-Jasso L.E., et al. Inhibition of uterine contractility by thalidomide analogs via phosphodiesterase-4 inhibition and calcium entry blockade // *Molecules*. 2016. Vol. 21, N 10. P. 1332. doi: 10.3390/molecules21101332
20. Tyson E.K., Smith R., Read M. Evidence that corticotropin-releasing hormone modulates myometrial contractility during human pregnancy // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, N 12. P. 5617–5625. doi: 10.1210/en.2009-0348
21. Coutinho E.M., Vieira Lopes A.C. Inhibition of uterine motility by aminophylline // *Am J Obstet Gynecol*. 1971. Vol. 110, N 5. P. 726–729. doi: 10.1016/0002-9378(71)90261-4
22. Laifer S.A., Ghodgaonkar R.B., Zacur H.A., Dubin N.H. The effect of aminophylline on uterine smooth muscle contractility and prostaglandin production in the pregnant rat uterus in vitro // *Am J Obstet Gynecol*. 1986. Vol. 155, N 1. P. 212–215. doi: 10.1016/0002-9378(86)90113-4
23. Buckle J.W., Nathanielsz P.W. Modification of myometrial activity in vivo by administration of cyclic nucleotides and theophylline to the pregnant rat // *J Endocrinol*. 1975. Vol. 66, N 3. P. 339–347. doi: 10.1677/joe.0.0660339
24. Sanborn B.M. Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium // *J Soc Gynecol Investig*. 2000. Vol. 7, N 1. P. 4–11. doi: 10.1016/s1071-5576(99)00051-9
25. Birnbaumer L., Zhu X., Jiang M., et al. On the molecular basis and regulation of cellular capacitative calcium entry: roles for Trp proteins // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. Vol. 93, N 26. P. 15195–15202. doi: 10.1073/pnas.93.26.15195

26. Liedtke W., Kim C. Functionality of the TRPV subfamily of TRP ion channels: add mechano-TRP and osmo-TRP to the lexicon! // *Cell Mol Life Sci.* 2005. Vol. 62, N 24. P. 2985–3001. doi: 10.1007/s00018-005-5181-5
27. Nilius B., Vriens J., Prenen J., et al. TRPV4 calcium entry channel: a paradigm for gating diversity // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004. Vol. 286, N 2. P. C195–205. doi: 10.1152/ajpcell.00365.2003
28. Becker D., Blase C., Bereiter-Hahn J., Jendrach M. TRPV4 exhibits a functional role in cell-volume regulation // *J Cell Sci.* 2005. Vol. 118, Pt 11. P. 2435–2440. doi: 10.1242/jcs.02372
29. Benfenati V., Caprini M., Dovizio M., et al. An aquaporin-4/transient receptor potential vanilloid 4 (AQP4/TRPV4) complex is essential for cell-volume control in astrocytes // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011. Vol. 108, N 6. P. 2563–2568. doi: 10.1073/pnas.1012867108
30. Maruyama T., Kanaji T., Nakade S., et al. 2APB, 2-aminoethoxydiphenyl borate, a membrane-penetrable modulator of Ins(1,4,5)P₃-induced Ca²⁺ release // *J Biochem.* 1997. Vol. 122, N 3. P. 498–505. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021780
31. Bilmen J.G., Wootton L.L., Godfrey R.E., et al. Inhibition of SERCA Ca²⁺ pumps by 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB). 2-APB reduces both Ca²⁺ binding and phosphoryl transfer from ATP, by interfering with the pathway leading to the Ca²⁺-binding sites // *Eur J Biochem.* 2002. Vol. 269, N 15. P. 3678–3687. doi: 10.1046/j.1432-1033.2002.03060.x
32. Ma H.T., Venkatachalam K., Parys J.B., Gill D.L. Modification of store-operated channel coupling and inositol trisphosphate receptor function by 2-aminoethoxydiphenyl borate in DT40 lymphocytes // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 9. P. 6915–6922. doi: 10.1074/jbc.M107755200
33. Missiaen L., Callewaert G., De Smedt H., Parys J.B. 2-Aminoethoxydiphenyl borate affects the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, the intracellular Ca²⁺ pump and the non-specific Ca²⁺ leak from the non-mitochondrial Ca²⁺ stores in permeabilized A7r5 cells // *Cell Calcium.* 2001. Vol. 29, N 2. P. 111–116. doi: 10.1054/ceca.2000.0163
34. Ngadjui E., Kouam J.Y., Fozin G.R.B., et al. Uterotonic effects of aqueous and methanolic extracts of *Lannea acida* in Wistar rats: an in vitro study // *Reprod Sci.* 2021. Vol. 28, N 9. P. 2448–2457. doi: 10.1007/s43032-021-00465-x
35. McGuire W., Fowlie P.W. Naloxone for narcotic exposed newborn infants: systematic review // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003. Vol. 88, N 4. P. F308–F311. doi: 10.1136/fn.88.4.f308
36. Debelak K., Morrone W.R., O'Grady K.E., Jones H.E. Buprenorphine + naloxone in the treatment of opioid dependence during pregnancy-initial patient care and outcome data // *Am J Addict.* 2013. Vol. 22, N 3. P. 252–254. doi: 10.1111/j.1521-0391.2012.12005.x
37. Kemp M.W., Saito M., Newnham J.P., et al. Preterm birth, infection, and inflammation advances from the study of animal models // *Reprod Sci.* 2010. Vol. 17, N 7. P. 619–628. doi: 10.1177/1933719110373148
38. Morgan S.J., Deshpande D.A., Tiegs B.C., et al. β -Agonist-mediated relaxation of airway smooth muscle is protein kinase A-dependent // *J Biol Chem.* 2014. Vol. 289, N 33. P. 23065–23074. doi: 10.1074/jbc.M114.557652
39. Billington C.K., Ojo O.O., Penn R.B., Ito S. cAMP regulation of airway smooth muscle function // *Pulm Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 26, N 1. P. 112–120. doi: 10.1016/j.pupt.2012.05.007
40. Xu Q., Jennings N.L., Sim K., et al. Pathological hypertrophy reverses β 2-adrenergic receptor-induced angiogenesis in mouse heart // *Physiol Rep.* 2015. Vol. 3, N 3. P. e12340. doi: 10.14814/phy2.12340
41. Pohl O., Marchand L., Gotteland J.P., et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of OBE022, a selective prostaglandin F₂ α receptor antagonist tocolytic: a first-in-human trial in healthy post-menopausal women // *Br J Clin Pharmacol.* 2018. Vol. 84, N 8. P. 1839–1855. doi: 10.1111/bcp.13622

REFERENCES

1. Barfield WD. Public health implications of very preterm birth. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):565–577. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.007
2. Khodjaeva ZS, Shmakov RG, Adamyan LV, et al. *Clinical recommendations: Premature birth.* Moscow; 2020. (In Russ.)

3. Green ES, Arck PC. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin Immunopathol.* 2020;42(4):413–429. doi: 10.1007/s00281-020-00807-y
4. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(6):F464–F466. doi: 10.1136/fn.88.6.f464
5. Wilson A, Hodgetts-Morton VA, et al. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924). *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD014978. doi: 10.1002/14651858.CD014978.pub2
6. Prasath A, Aronoff N, Chandrasekharan P, Diggikar S. Antenatal MAGNESIUM Sulfate and adverse gastrointestinal outcomes in preterm infants-a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2023;43(9):1087–1100. doi: 10.1038/s41372-023-01710-8
7. Kosyakova OV, Beshpalova ON. Prevention and therapy of threatened preterm birth in multiple pregnancy. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases.* 2019;68(4):55–70. EDN: TLCJUV doi: 10.17816/JOWD68455-70
8. Norman JE. Progesterone and preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):24–30. doi: 10.1002/ijgo.13187
9. Thiele K, Hierweger AM, Riquelme JIA, et al. Impaired progesterone-responsiveness of CD11c⁺ dendritic cells affects the generation of CD4⁺ regulatory T cells and is associated with intrauterine growth restriction in mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:96. doi: 10.3389/fendo.2019.00096
10. Kirchhoff E, Schneider V, Pichler G, et al. Hexoprenaline Compared with Atosiban as Tocolytic Treatment for Preterm Labor. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022;82(8):852–858. doi: 10.1055/a-1823-0176
11. Helmer H, Saleh L, Petricevic L, et al. Barusiban, a selective oxytocin receptor antagonist: placental transfer in rabbit, monkey, and human. *Biol Reprod.* 2020;103(1):135–143. doi: 10.1093/biolre/iaaa048
12. Saade GR, Shennan A, Beach KJ, et al. Randomized trials of retosiban versus placebo or atosiban in spontaneous preterm labor. *Am J Perinatol.* 2021;38(S01):e309–e317. doi: 10.1055/s-0040-1710034
13. Powell M, Saade G, Thornton S, et al. Safety and outcomes in infants born to mothers participating in retosiban treatment trials: ARIOS follow-up study. *Am J Perinatol.* 2023;40(10):1135–1148. doi: 10.1055/s-0041-1733784
14. Deng W, Yuan J, Cha J, et al. Endothelial cells in the decidual bed are potential therapeutic targets for preterm birth prevention. *Cell Rep.* 2019;27(6):1755–1768.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.049
15. Manning M, Misicka A, Olma A, et al. Oxytocin and vasopressin agonists and antagonists as research tools and potential therapeutics. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(4):609–628. doi: 10.1111/j.1365-2826.2012.02303.x
16. Boccia ML, Gorsaud AP, Bachevalier J, et al. Peripherally administered non-peptide oxytocin antagonist, L368,899, accumulates in limbic brain areas: a new pharmacological tool for the study of social motivation in non-human primates. *Hormones and Behavior.* 2007;52(3):344–351. doi: 10.1016/j.yhbeh.2007.05.009
17. Pohl O, Méen M, Lluet P, et al. Effect of OBE022, an oral and selective non-prostanoid PGF2 α receptor antagonist in combination with nifedipine for preterm labor: a study on RU486-induced pregnant mice. *Reprod Sci.* 2017;24:(40A):S-002.
18. Pohl O, Chollet A, Kim SH, et al. OBE022, an oral and selective prostaglandin F2 α receptor antagonist as an effective and safe modality for the treatment of preterm labour. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;366(2):349–364. doi: 10.1124/jpet.118.247668
19. Fernandez-Martinez E, Ponce-Monter H, Soria-Jasso LE, et al. Inhibition of uterine contractility by thalidomide analogs via phosphodiesterase-4 inhibition and calcium entry blockade. *Molecules.* 2016;21(10):1332. doi: 10.3390/molecules21101332
20. Tyson EK, Smith R, Read M. Evidence that corticotropin-releasing hormone modulates myometrial contractility during human pregnancy. *Endocrinology.* 2009;150(12):5617–5625. doi: 10.1210/en.2009-0348
21. Coutinho EM, Vieira Lopes AC. Inhibition of uterine motility by aminophylline. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110(5):726–729. doi: 10.1016/0002-9378(71)90261-4

22. Laifer SA, Ghodgaonkar RB, Zacur HA, Dubin NH. The effect of aminophylline on uterine smooth muscle contractility and prostaglandin production in the pregnant rat uterus in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(1):212–215. doi: 10.1016/0002-9378(86)90113-4
23. Buckle JW, Nathanielsz PW. Modification of myometrial activity in vivo by administration of cyclic nucleotides and theophylline to the pregnant rat. *J Endocrinol.* 1975;66(3):339–347. doi: 10.1677/joe.0.0660339
24. Sanborn BM. Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium. *J Soc Gynecol Investig.* 2000;7(1):4–11. doi: 10.1016/s1071-5576(99)00051-9
25. Birnbaumer L, Zhu X, Jiang M, et al. On the molecular basis and regulation of cellular capacitative calcium entry: roles for Trp proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(26):15195–15202. doi: 10.1073/pnas.93.26.15195
26. Liedtke W, Kim C. Functionality of the TRPV subfamily of TRP ion channels: add mechano-TRP and osmo-TRP to the lexicon! *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(24):2985–3001. doi: 10.1007/s00018-005-5181-5
27. Nilius B, Vriens J, Prenen J, et al. TRPV4 calcium entry channel: a paradigm for gating diversity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;286(2):C195–205. doi: 10.1152/ajpcell.00365.2003
28. Becker D, Blase C, Bereiter-Hahn J, Jendrach M. TRPV4 exhibits a functional role in cell-volume regulation. *J Cell Sci.* 2005;118(Pt 11):2435–2440. doi: 10.1242/jcs.02372
29. Benfenati V, Caprini M, Dovizio M, et al. An aquaporin-4/transient receptor potential vanilloid 4 (AQP4/TRPV4) complex is essential for cell-volume control in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(6):2563–2568. doi: 10.1073/pnas.1012867108
30. Maruyama T, Kanaji T, Nakade S, et al. 2APB, 2-aminoethoxydiphenyl borate, a membrane-penetrable modulator of Ins(1,4,5)P₃-induced Ca²⁺ release. *J Biochem.* 1997;122(3):498–505. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021780
31. Bilmen JG, Wootton LL, Godfrey RE, et al. Inhibition of SERCA Ca²⁺ pumps by 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB). 2-APB reduces both Ca²⁺ binding and phosphoryl transfer from ATP, by interfering with the pathway leading to the Ca²⁺-binding sites. *Eur J Biochem.* 2002;269(15):3678–3687. doi: 10.1046/j.1432-1033.2002.03060.x
32. Ma HT, Venkatachalam K, Parys JB, Gill DL. Modification of store-operated channel coupling and inositol trisphosphate receptor function by 2-aminoethoxydiphenyl borate in DT40 lymphocytes. *J Biol Chem.* 2002;277(9):6915–6922. doi: 10.1074/jbc.M107755200
33. Missiaen L, Callewaert G, De Smedt H, Parys JB. 2-Aminoethoxydiphenyl borate affects the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, the intracellular Ca²⁺ pump and the non-specific Ca²⁺ leak from the non-mitochondrial Ca²⁺ stores in permeabilized A7r5 cells. *Cell Calcium.* 2001;29(2):111–116. doi: 10.1054/ceca.2000.0163
34. Ngadjui E, Kouam JY, Fozin GRB, et al. Uterotonic effects of aqueous and methanolic extracts of *Lannea acida* in Wistar rats: an in vitro study. *Reprod Sci.* 2021;28(9):2448–2457. doi: 10.1007/s43032-021-00465-x
35. McGuire W, Fowlie PW. Naloxone for narcotic exposed newborn infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(4):F308–F311. doi: 10.1136/fn.88.4.f308
36. Debelak K, Morrone WR, O'Grady KE, Jones HE. Buprenorphine + naloxone in the treatment of opioid dependence during pregnancy-initial patient care and outcome data. *Am J Addict.* 2013;22(3):252–254. doi: 10.1111/j.1521-0391.2012.12005.x
37. Kemp MW, Saito M, Newnham JP, et al. Preterm birth, infection, and inflammation advances from the study of animal models. *Reprod Sci.* 2010;17(7):619–628. doi: 10.1177/1933719110373148
38. Morgan SJ, Deshpande DA, Tiegs BC, et al. β -Agonist-mediated relaxation of airway smooth muscle is protein kinase A-dependent. *J Biol Chem.* 2014;289(33):23065–23074. doi: 10.1074/jbc.M114.557652
39. Billington CK, Ojo OO, Penn RB, Ito S. cAMP regulation of airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(1):112–120. doi: 10.1016/j.pupt.2012.05.007
40. Xu Q, Jennings NL, Sim K, et al. Pathological hypertrophy reverses β 2-adrenergic receptor-induced angiogenesis in mouse heart. *Physiol Rep.* 2015;3(3):e12340. doi: 10.14814/phy2.12340
41. Pohl O, Marchand L, Gotteland JP, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of OBE022, a selective prostaglandin F₂ α receptor antagonist tocolytic: a first-in-human trial

in healthy post-menopausal women. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(8):1839–1855.
doi: 10.1111/bcp.13622

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

*Автор, ответственный за переписку	*Corresponding author
Кирьянова Анастасия Олеговна , студентка 4-го курса; ORCID: 0009-0001-5459-3054; eLibrary SPIN: 2275-4803; e-mail: nastasia.kiryanova2002@gmail.com	Anastasia O. Kiryanova , 4 th year student; ORCID: 0009-0001-5459-3054; eLibrary SPIN: 2275-4803; e-mail: nastasia.kiryanova2002@gmail.com
*Мурашко Андрей Владимирович , д-р мед. наук, профессор; адрес: 119435, Россия, Москва, ул. Еланского, 2, стр. 1; ORCID: 0000-0003-0663-2909; eLibrary SPIN: 2841-9638; e-mail: murashko_a_v@staff.sechenov.ru	*Andrey V. Murashko , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; address: 2 Elansky str., build. 1, Moscow, 119435, Russia; ORCID: 0000-0003-0663-2909; eLibrary SPIN: 2841-9638; e-mail: murashko_a_v@staff.sechenov.ru