

Е.В. Базиян, Н.Н. Константинова, Л.А. Назарова, В.А. Первак, Н.Г. Павлова

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Влияние эпидуральной анестезии бупивакаином в индуцированных родах на сократительную активность матки и функциональное состояние плодов самки кролика

Цель исследования: в хронических опытах сопоставить параметры сократительной активности матки у самок, ЭКГ у плодов и самок кролика, получавших и не получавших эпидуральную анестезию (ЭА), в индуцированных окситоцином родах при различной степени их биологической готовности к процессу. **Материалы и методы:** исследование проведено в хроническом опыте на 30-й день беременности на 15 беременных самках кролика контрольной и 11 самках подопытной группы. По результатам индукции родов все самки ретроспективно были разделены на группы вступивших и не вступивших в роды. Изучали влияние ЭА бупивакаином (0,5% — 1 мл) на сократительную активность матки самок, функциональное состояние самок и их плодов в индуцированных окситоцином родах при различной степени биологической готовности животных к родам. Сократительную активность миометрия оценивали по числу маточных сокращений, продолжительности и амплитуде одного маточного сокращения за каждый пятиминутный интервал. Функциональное состояние плодов и самки оценивали по изменению частоты их сердечных сокращений. Регистрацию исследуемых параметров осуществляли с помощью электродов, которые вводили в миометрий матки, в мышцы межлопаточной области плодов на 28-й день беременности. **Результаты:** показано, что при оптимальной готовности самок к родам после проведения ЭА отмечалось кратковременное (на 15-й мин) увеличение маточной активности, значимо не влияющее на сердечный ритм плодов. **Выводы:** у самок, не имевших биологической готовности к родам, проведение ЭА значимого влияния на сократительную активность матки и функциональное состояние плодов не оказывало. У вступивших в роды самок зарегистрировано более продолжительное учащение сердцебиения, чем у не вступивших в роды животных.

Ключевые слова: эпидуральная анестезия, бупивакаин, частота сердечных сокращений у плода, сократительная активность миометрия. (Вестник РАМН. 2014; 5–6: 91–97)

91

Введение

Несмотря на широкое использование в родах регионарной анестезии, до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о времени проведения анальге-

зии в зависимости от этапа родов, характеризующегося состоянием мягких родовых путей. При выполнении регионарной анестезии также обсуждается риск развития побочных негативных ее влияний на течение родов, функциональное состояние матери и плода [1–3].

E.V. Baziyan, N.N. Konstantinova, L.A. Nazarova, V.A. Pervak, N.G. Pavlova

Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint-Petersburg, Russian Federation

The Influence of the Bupivacaine Epidural Anesthesia on the Rabbit Myometrium Contractile Activity and the Functional State of the Fetuses in Induced Labor

Background: The influence of bupivacaine (0,5% — 1 ml) epidural anesthesia (EA) on 15 pregnant rabbit females induced in labor by oxytocin on the 30th day of pregnancy in chronic experiment was conducted. **Materials and methods:** 26 pregnant rabbit females took part in the investigation. 11 females were included in the control group and 15 — to the main group. Both groups retrospectively were divided in two on the fact of the delivery during the experiment. For each 5-minute interval the contractile activity of the myometrium (number of uterine contractions, duration and amplitude of the one uterine contraction), functional state of fetuses and female (ECG) were evaluated. Registration of the parameters was carried out simultaneously with the help of electrodes which were administrated in the myometrium, to the fetuses and females on the 28th day of pregnancy. **Results:** It was shown that EA influence on the myometrium contractile activity and functional state of fetuses and female depends on the female delivery readiness. **Conclusion:** In the case of the optimal one short-term increase of the contractile activity (on the 15th minute after EA) with no significant fetal heart rate changes were observed. In the case of its absence no significant influence was revealed. Moderate female tachycardia in both groups under EA was registered more pronounced in delivery one group.

Key words: epidural anesthesia, bupivacaine, fetal heart rate, myometrium contractile activity.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5–6: 91–97)

Как известно, основными отрицательными эффектами эпидуральной анестезии (ЭА) считают нарушение сократительной активности матки, гипотонию у матери и брадикардию у плода. При этом возможное развитие последней вызывает основную тревогу у акушеров [1–3].

В настоящее время ЭА предлагают использовать в т.ч. для лечения такой акушерской патологии, как патологический прелиминарный период [4]. При этом данные о влиянии ЭА на сократительную активность матки и функциональное состояние плода при различной степени биологической готовности матери к родам весьма ограничены [4]. Биопотенциал клеток миометрия, определяющий их сократительную активность, зависит от физиологических изменений, происходящих в миометрии в конце беременности и в родах, на фоне комплексных гормональных преобразований, обуславливающих биологическую готовность матки к активным сокращениям.

В выполненном нами ранее экспериментальном исследовании [5] показано, что у самок кролика на фоне индукции окситоцином маточной активности на 30-й день беременности ЭА не оказывала влияния на сократительную активность матки и функциональное состояние плодов. Однако в этом исследовании при индукции родов у части животных в динамике эксперимента произошли роды, у других их не было, что, по-видимому, было связано с различной степенью биологической готовности самок к родам.

Цель исследования: в хронических опытах сопоставить параметры сократительной активности матки у самок, ЭКГ у плодов и самок кролика, получавших и не получавших ЭА, в индуцированных окситоцином родах при различной степени их биологической готовности к процессу.

Материалы и методы

Участники исследования

Исследования проведены на 26 самках кролика породы шиншилла (*Oryctolagus cuniculus*) массой 3000–4000 г. Все животные были виргильными и содержались в регламентированных условиях вивария НИИ АГ им. Д.О. Отта на стандартном рационе питания. Спаривание самок с самцами проводили в одно и то же время суток. Следующие сутки после спаривания считали первым днем беременности.

Методы исследования

На подготовительном этапе у самок кролика на 28-й день беременности под внутривенным тиопенталовым наркозом (5% раствор, 1 мл на 1 кг массы тела животного) в асептических условиях производили введение электродов:

- в поверхностный слой миометрия — для проведения электромиографии;
- вокруг вагинальной части матки — для выполнения механогистерографии (оригинальный датчик, заполненный графитом);
- в мышцы межлопаточной области плодов — для записи электрокардиограммы.

На 30-й день беременности у денаркотизированного животного, находящегося в естественном положении, проводили синхронную регистрацию сократительной активности матки (число, амплитуда, продолжительность одного маточного сокращения), ЭКГ самки и ее плодов методом, подробно описанным в предыдущем исследовании [5, 6]. Регистрацию и анализ изучаемых параметров осуществляли до и после индукции сокращений матки (путем введения в ушную вену самке 1 ЕД окситоцина)

с последующим проведением самкам опытной группы ($n=11$) ЭА 0,5% — 1мл раствором бупивакаина методом, предложенным В.А. Перваком [7]. Контрольная группа самок ($n=15$) ЭА не получала. Продолжительность регистрации составила 60 мин. Анализ результатов проводили за каждый пятиминутный интервал.

Ретроспективно все самки по результатам индукции родов были разделены на группы контрольных самок, вступивших (группа I, $n=7$) и не вступивших (группа II, $n=8$) в роды, а также опытных самок, вступивших (группа III, $n=5$) и не вступивших (группа IV, $n=6$) в роды.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков (применение анестетика, наличие родов), имеющих дискретные значения. Проверка статистического распределения числовых рядов на нормальность выполнялась с использованием d -критерия Колмогорова–Смирнова.

Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента, ранговый U -критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, а при сравнении частотных величин — χ^2 -критерий Пирсона.

При сравнении парных (сопряженных) выборок (для оценки динамики электрофизиологических показателей в ходе выполнения эксперимента) использовали парный t -критерий (Стьюдента). Анализ зависимости между признаками и показателями проводили с помощью коэффициентов корреляции: r -критерия Пирсона, r_s -критерия Спирмена, а также χ^2 -критерия Пирсона. Анализ зависимости между признаками (показателями) выполняли посредством χ^2 -критерия Пирсона.

Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа STATISTICA for Windows v. 6.0 (Statsoft Inc., США). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (отсутствие значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

После введения окситоцина маточные сокращения развились у самок всех групп.

В роды вступило 47% контрольных самок ($n=7$), при этом родилось 22 плода. Из опытных самок родоразрешились 46% ($n=5$), и родилось 19 плодов. Сопоставление этих данных с помощью χ^2 -критерия Пирсона показало, что у контрольных и опытных животных доля самок, вступивших в роды ($\chi^2=0,01$; $p>0,10$), и доля плодов, родившихся у этих самок, не имеют различий ($\chi^2=0,13$; $p>0,10$).

У животных каждой группы были проанализированы параметры сократительной активности матки, функционального состояния самок и их плодов с последующим сопоставлением этих данных.

На рис. 1 представлена динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) контрольных и опытных животных.

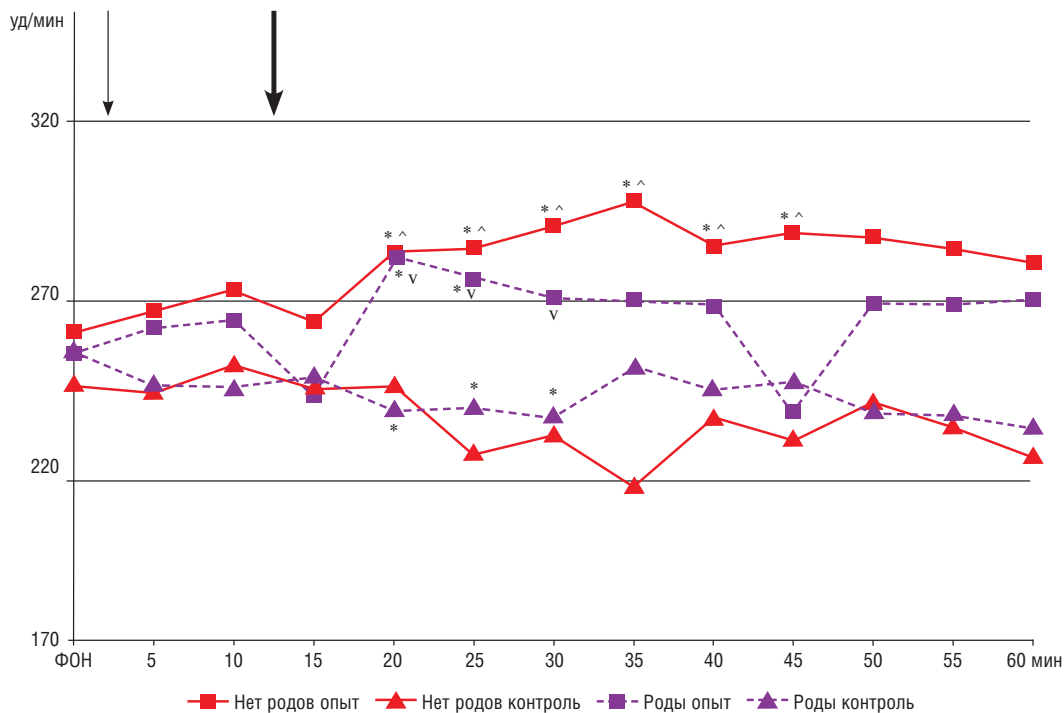


Рис. 1. Частота сердечных сокращений у самок кролика контрольной и опытной группы в индуцированных родах при различной степени их биологической готовности к процессу.

Примечание. —> — окситоцин, —> — эпидуральная анестезия, * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, ^ — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (роды), v — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (нет родов).

Из рис. 1 видно, что исходная ЧСС самок во всех исследуемых группах достоверно не различалась ($p > 0,05$). Этих различий не наблюдалось до 15-й мин исследования, в т.ч. первые 5 мин после выполнения ЭА самкам опытных групп. Однако, начиная с 20-й мин наблюдения (через 10 мин после проведения ЭА опытным самкам), у вступивших в роды самок контрольной (I) и опытной (III) группы регистрировалась различная реакция сердечного ритма. Так, у самок группы I ЧСС по отношению к исходным значениям не менялась в течение всего периода наблюдения. В это же время у самок группы III отмечалось достоверное учащение сердцебиения по отношению к исходному уровню (на 8,4%), и оно оставалось таким до 45-й мин наблюдения, причем с 20-й по 45-ю мин у этих самок ЧСС была достоверно выше таковой у самок контрольной группы I (на 15%).

По отношению к исходному уровню у не вступивших в роды контрольных самок (группа II) с 20-й по 30-ю мин наблюдали кратковременное урежение сердцебиения на 5,9% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), а у не вступивших в роды опытных самок (группа IV) — учащение сердцебиения на 10,5% продолжительностью 5 мин. При этом ЧСС у самок группы II была ниже, чем у самок группы IV ($p < 0,05$).

Значимых различий между ЧСС рожавших и нерожавших контрольных и опытных животных в течение всего периода наблюдения обнаружено не было.

Таким образом, у вступивших в роды контрольных самок ЧСС в динамике эксперимента не менялась, в т.ч. после введения окситоцина, а у не вступивших в роды самок через 20 мин после его введения отмечалось кратковременное урежение сердцебиения. После проведения ЭА у вступивших в роды опытных самок наблюдали

достоверное продолжительное учащение сердцебиения, а у не вступивших в роды опытных самок — только кратковременное.

На следующем этапе мы изучили влияние проведения ЭА на сократительную активность матки рожающих и нерожающих самок в сопоставлении с таковой самок контрольных групп. На рис. 2 представлена динамика изменений числа маточных сокращений у самок контрольной и опытной группы.

Число маточных сокращений у вступивших в роды самок и в контроле и в опыте (группы I и II), начиная с 5-й мин после введения окситоцина, увеличивалось и оставалось достоверно высоким по сравнению с исходным уровнем: у самок контрольной группы — до 15-й мин, у опытной — более длительно — до 35-й мин наблюдения ($p < 0,05$). Между собой их значения достоверно различались лишь на 15-й мин наблюдения: у самок опытной группы число маточных сокращений было больше в 1,4 раза ($p < 0,05$).

У не вступивших в роды самок контрольной (II) и опытной (IV) группы число маточных сокращений было равнозначным и не менялось на протяжении всего периода наблюдения.

Продолжительность и амплитуда одного маточного сокращения как после введения окситоцина, так и после проведения ЭА у самок опытных групп (I и III) оставались неизменными по отношению к исходным их величинам и не различались у животных всех сопоставимых подгрупп.

Таким образом, у вступивших в роды опытных животных после проведения ЭА имело место более продолжительное увеличение показателей маточной активности по сравнению с таковыми у контрольных самок. Достовер-

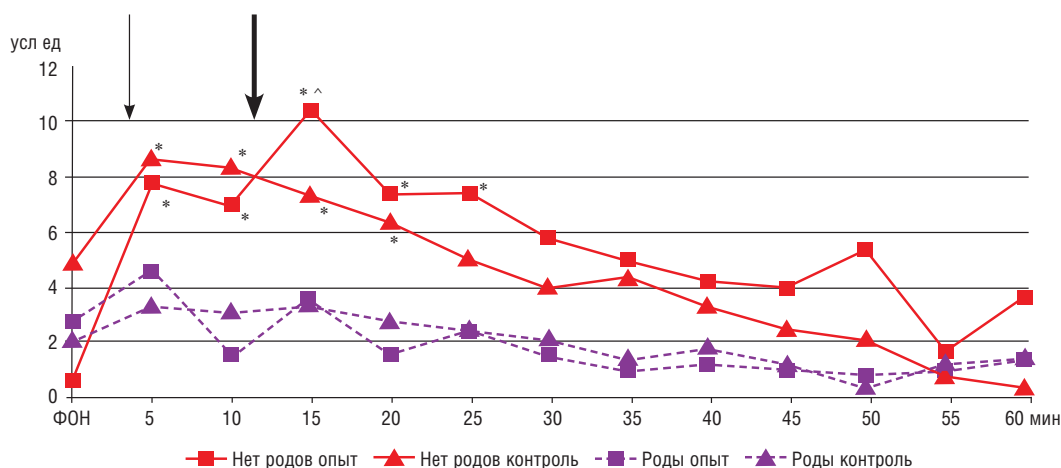


Рис. 2. Число сокращений матки у самок кролика контрольной и опытной группы в индуцированных родах при различной степени их биологической готовности к процессу.

Примечание. —> — окситоцин, —> — эпидуральная анестезия, * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, ^ — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

94

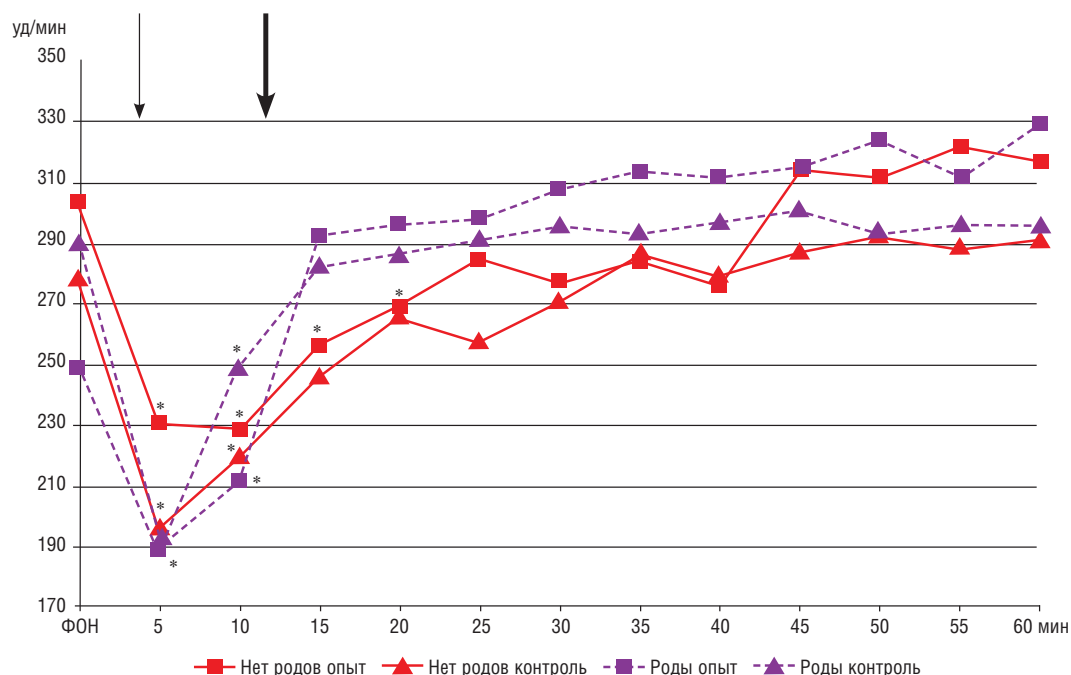


Рис. 3. Частота сердечных сокращений у плодов самок кролика контрольной и опытной группы в индуцированных родах при различной степени биологической готовности самок к родам.

Примечание. —> — окситоцин, —> — эпидуральная анестезия, * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

ное различие степени их изменений наблюдалось только на 15-й мин.

Поскольку известно, что функциональное состояние плодов зависит от интенсивности сокращений матки, был проведен анализ динамики ЧСС у плодов вступивших и не вступивших в роды самок. Динамика изменений

ЧСС плодов контрольных и опытных самок представлена на рис. 3.

Как видно из рис. 3, фоновые значения ЧСС у плодов всех исследованных самок достоверно не различались ($p > 0,05$). Через 5 мин после инъекции окситоцина у всех плодов возникало достоверное равнозначное снижение

ЧСС на 80–90 уд./мин по сравнению с исходными ее величинами ($p < 0,05$), за которым следовало постепенное повышение частоты сердечного ритма. У плодов контрольных самок группы I, вступивших в роды, урежение сердцебиения продолжалось до 15-й мин наблюдения, а у плодов опытных самок группы III — до 20-й мин наблюдения, а затем ЧСС у всех плодов восстанавливалась до исходных значений. Степень урежения ЧСС плодов опытных и контрольных животных была сопоставима ($p > 0,05$).

Изменения ЧСС у плодов не вступивших в роды самок группы II и IV были однонаправленными и равнозначными. ЧСС у плодов самок обеих групп восстанавливалась до исходных значений через 10 мин после введения окситоцина.

Результаты показали, что у плодов рожающих опытных самок урежение сердечного ритма было более длительным по отношению к исходному уровню, чем у плодов рожающих контрольных самок. У нерожающих самок в опыте и контроле ЧСС плодов была одинаковой.

Таким образом, ЭА, выполненная 0,5% раствором бупивакаина в дозе 1 мл как у рожающих, так и нерожающих самок, сопровождалась развитием у них тахикардии. У рожающих опытных самок по сравнению с рожающими контрольными животными наблюдали более длительное увеличение числа маточных сокращений, индуцированных окситоцином, по сравнению с их исходным уровнем. При этом у опытных самок регистрировали большее число маточных сокращений только на 15-й мин наблюдения. У плодов рожающих опытных самок урежение ЧСС по отношению к исходному уровню было более продолжительным по сравнению с таковым, наблюдавшимся у плодов рожающих контрольных самок, но ЧСС у плодов в обеих группах самок не различалась на протяжении всего эксперимента. У нерожающих контрольных и опытных животных параметры сократительной активности матки и ЧСС плодов были сопоставимы в динамике эксперимента.

Обсуждение

В последнее время в литературе ведется дискуссия о влиянии ЭА и сроков ее проведения на течение родов, их продолжительность, методы родоразрешения, а также функциональное состояние матери и плода. При этом ЭА, выполненную при раскрытии маточного зева на 1,0–4 см (латентная фаза родов), считают ранней, а при раскрытии внутреннего зева более 4,0–5,0 см — поздней, проведенной в активную фазу родов [8].

Ряд исследований посвящен изучению влияния ЭА у женщин при ее проведении в латентную и активную фазу родов. Одни авторы считают, что ЭА, начатая в латентную фазу родов, влияет на продолжительность родов и частоту оперативного родоразрешения, тогда как ЭА, выполненная в активную фазу родов, подобного влияния не оказывает [8, 9]. Другие исследователи подобной зависимости не обнаружили и считают, что сроки проведения ЭА не оказывают влияния на функциональное состояние плодов и новорожденных [10]. Однако выводы остаются дискуссионными, главным образом в связи с интерпретацией полученных данных, поскольку авторы при проведении ЭА использовали различные комбинации анальгетических препаратов: бупивакаин, его комбинацию с опиоидами и адrenalином, в т.ч. на фоне предварительного введения гидроморфина [10]. Нередко сопоставление результатов проведения ЭА в раннюю и позднюю фазу

первого периода родов авторы проводили на фоне использования в эти фазы других методов обезболивания, включая добавление системной опиоидной анальгезии в активную фазу родов [8, 9].

Экспериментальные исследования, проведенные у денаркотизированного животного, находящегося в естественном положении, дают возможность исследовать влияние ЭА на параметры сократительной активности матки в «чистом» опыте. В нашем предыдущем исследовании, проведенном у самок кролика на 30-й день беременности, было показано, что ЭА, вызванная бупивакаином, не влияет на сократительную активность матки, функциональное состояние самки и плода [5]. Однако результаты электромиографии, ЭКГ самок и плодов в данном исследовании были проанализированы нами независимо от наличия / отсутствия родоразрешения у самок в динамике эксперимента. При этом после введения одной и той же дозы окситоцина (1 ЕД) у части животных роды состоялись, у других их не было. Этот факт стал предпосылкой к проведению сопоставления параметров сократительной деятельности матки и функционального состояния плодов у животных контрольных и опытных групп в зависимости от наличия / отсутствия у них родов в настоящем исследовании.

Значение функциональной готовности организма матери к родам для развития сократительной деятельности матки, влияния на нее и функциональное состояние плодов утеротонических и феролитических средств доказано в многочисленных исследованиях. Так, в хронических опытах, проведенных на самках кролика, было продемонстрировано различное влияние фосфокреатина, обладающего утеротоническим эффектом, на индуцированную окситоцином сократительную активность матки при различной степени готовности матери и миометрия к родам [11]. Было выявлено, что утеротонический эффект препарата проявлялся в конце беременности только при достаточной степени готовности матери к родам [12]. Аналогичные данные были получены и в клинических исследованиях, в которых удалось показать, что данное средство при внутривенной его инфузии женщинам в родах оказывает благоприятное влияние на сократительную активность матки только при оптимальной готовности шейки матки к родам. В этих случаях роды развивались достоверно быстрее, чем при недостаточной степени зрелости шейки матки. Функциональное состояние плодов при этом после инфузии фосфокреатина не нарушалось [12]. Как известно, у самки кролика биологическая готовность к родам формируется в конце беременности в связи с резким увеличением в матке числа рецепторов к окситоцину и повышением их чувствительности к нему [13, 14]. По данным А. Hinko и соавт. (1992), в течение последних дней беременности число рецепторов к окситоцину в культуре амниона увеличивается более чем в 200 раз. Миоциты кролика на 22–26-й день беременности на окситоцин не реагируют, а их чувствительность к окситоцину возрастает на 28–31-й день. Продолжительность беременности у крольчих составляет 30–35 дней, следовательно, в этот интервал времени у них может наблюдаться различная степень биологической готовности к родам, определяющая начало родовой деятельности. В нашем исследовании на 30-й день беременности после введения 1 ЕД окситоцина у 5 из 11 животных произошли роды, у 6 их не было, т.е. биологическая готовность к родам имела у 5 животных.

Анализ результатов нашей работы показал, что на фоне ЭА реакция матки на индукцию родов зависела от степени биологической готовности самки к родам.

При недостаточной готовности ЭА, выполненная после индукции сокращений матки окситоцином, не влияла на характер маточной активности и функциональное состояние плодов: изменения были сходны с таковыми у самок контрольной группы. Полученные данные сходны с результатами клинических наблюдений. Так, установлено, что ЭА, выполненная бупивакаином в конце беременности с целью лечения патологического прелиминарного периода, не вызывала у пациенток гемодинамических расстройств, моторного блока и брадикардии у плодов [4].

При оптимальной готовности к родам самок, у которых проводилась ЭА, маточная активность, нарастающая после введения окситоцина, была достоверно выше исходной до 35-й мин, в то время как у животных контрольной группы — только до 15-й мин. При этом число сокращений матки у животных опытной группы было достоверно большим, чем у животных контрольной группы, только на 15-й мин наблюдения (в 1,4 раза; $p < 0,05$). Другие параметры, характеризующие сократительную активность матки (продолжительность одного маточного сокращения и его амплитуда), у самок опытной и контрольной группы были равнозначны.

Ряд исследователей отмечали усиление сократительной активности матки, а также брадикардию у плода в первые 15 мин после проведения ЭА в активную фазу родов [1, 2, 8, 9]. В нашем исследовании ЧСС у плодов рожавших самок в опыте и контроле отличалась периодом восстановления сердечного ритма после брадикардии, вызванной одномоментным внутривенным введением самке окситоцина. У опытных самок, родоразрешившихся в динамике опыта, восстановление сердечного ритма плодов до исходного уровня было более длительным (20 мин), чем у плодов контрольных самок (15 мин). Более продолжительное восстановление сердеч-

ного ритма у плодов рожавших самок опытной группы после брадикардии, по-видимому, связано с кратковременным увеличением у них числа маточных сокращений на 15-й мин. Однако это увеличение было настолько кратковременным, что их ЧСС на всем протяжении эксперимента была сопоставима с ЧСС плодов в контрольной группе.

У всех самок опытной группы после проведения ЭА в отличие от контрольной группы наблюдали учащение сердечного ритма. Однако у нерожавших самок оно было кратковременным (5 мин), а у рожавших — длительным (60 мин). Мы рассматриваем тахикардию у самок как компенсаторную реакцию сердечно-сосудистой системы животного на гипотонию, развившуюся на фоне ЭА. Эта зависимость была подтверждена методом трехфакторного анализа в нашем предыдущем исследовании [5].

Заключение

После проведения ЭА 0,5% раствором бупивакаина в дозе 1 мл, выполненной самкам кролика в конце беременности, отмечалось различное влияние на индуцированную окситоцином маточную активность, функциональное состояние плода и матери, зависящее от степени биологической готовности животного к родам. У самок, не имевших биологической готовности к родам, ЭА значимого влияния на сократительную активность матки и функциональное состояние плодов не оказала. При оптимальной готовности самок к родам после проведения ЭА зарегистрировано кратковременное (на 15-й мин) увеличение маточной активности, значимо не влияющее на сердечный ритм плода. У вступивших в роды самок зафиксировано более продолжительное учащение сердцебиения, чем у не вступивших в роды животных.

REFERENCES

1. Capogna G. Effect of epidural analgesia on the fetal heart rate. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reproduct. Biol.* 2001; 98: 160–164.
2. Abrao K.C., Francisco R. P.V., Miyadahira S., Cicarelli D.D., Zugaib M. Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia. A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113: 41–47.
3. Lieberman B.A., Rosenblatt D.B. Unintended effects of epidural analgesia during labor: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186 (Suppl.): 31–168.
4. Ailamazyan E.K., Polushin Yu.S., Pervak V.A. *Zhurn. akush. i zhen. bol – Journal of obstetrics and women diseases.* 2007; 61(3): 13–20.
5. Baziyan E.V., Konstantinova N.N., Nazarova L.A., Pervak V.A., Pavlova N.G. *Vestnik RAMN – Annals of RAMS.* 2013; 4: 30–35.
6. Nazarova L.A., Konstantinova N.N., Tolibova G.Kh., Baziyan E.V., Morozov G.B. *Byull. eksp. biol. i meditsiny – Bulletin of experimental biology and medicine.* 2007; 144(9): 355–357.
7. Pervak V.A., Nazarova L.A., Konstantinova N.N., Baziyan E.V. *Eksperimental'naya model' epidural'noi anesteziy u samok krolika [Test Model of Peridural Anesthesia in Does]. Nauch. konf.: «Fundamental'naya nauka i klinicheskaya meditsina»* (Research Conference “Fundamental Science and Clinical Medicine”). St. Petersburg, 2007. pp. 86–87.
8. Wong C.A., Mc Carthy R.J., Sullivan J.T., Scavone B.M., Gerber S.E., Jaghmour E.A. Compared with late neuraxial analgesia in nulliparous labor induction. A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113 (5): 1066–1074.
9. Chestnut D.H., Magrath J.M., Vincent R.D., Penning D.H., Chol W.W., Bates J.N., Mc Farlane C. Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are in spontaneous labor? *Anesthesiology.* 1994; 80 (6): 1201–1208.
10. Beilin J., Mungall D., Hossain S., Bodian C.A. Labor pain at the time of epidural analgesia and mode of delivery in nulliparous women presenting for an induction of labor. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114 (4): 764–769.
11. Hinko A., Melvyn S., Soloff S. Characterization of oxytocin receptors in rabbit amnion involved in production of prostaglandin E₂. *Endocrinology.* 1992; 130: 3547–3553.
12. Hinko A., Soloff S., Potier M. Molecular sire characterization of oxytocin receptors in rabbit amnion. *Endocrinology.* 1992; 130: 3554–3559.
13. Tolibova G.Kh., Nazarova L.A., Baziyan E.V., Konstantinova N.N., Pavlova N.G. *Vliyaniye ekzogennogo fosfokreatina (neotona) na sokratitel'nyuyu aktivnost' matki samki krolika v kontse beremennosti [Exogenous Creatine-P (Neotone) Influence on Contractive Activity of Doe's Metra in the End of the Pregnancy]. Nauchn. konf.: «Fundamental'naya nauka i klinicheskaya meditsina»* (Research Conference “Fundamental Science and Clinical Medicine”). St. Petersburg, 2007. pp. 108–109.
14. Tolibova G.Kh., Kucheryavyi S.G., Mozgovaya E.V. *Zhurn. akush. i zhen. bol – Journal of obstetrics and women diseases.* 2008; 57(3): 23–27.

FOR CORRESPONDENCE

Baziyan Elena Vladimirovna, research scientist of the USD Department at the Laboratory of Physiology and Pathophysiology of the Fetus of D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Address: 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, RF, 199034; **tel.:** +7 (812) 328-98-14, **e-mail:** waz2107gen@yandex.ru

Nazarova Lyudmila Anatol'evna, MD, senior research scientist of the USD Department at the Laboratory of Physiology and Pathophysiology of the Fetus of D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Address: 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, RF, 199034; **tel.:** +7 (812) 328-98-14, **e-mail:** ngp05@yandex.ru

Konstantinova Natal'ya Nikolaevna, PhD, professor, leading research scientist of the USD Department at the Laboratory of Physiology and Pathophysiology of the Fetus of D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Address: 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, RF, 199034; **tel.:** +7 (812) 328-98-14, **e-mail:** ngp05@yandex.ru

Pervak Vladimir Anatol'evich, MD, doctor of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care and Therapy of D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Address: 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, RF, 199034; **tel.:** +7 (812) 328-98-14, **e-mail:** med-tehno@yandex.ru

Pavlova Nataliya Grigor'evna, PhD, professor, Head of the USD Department at the Laboratory of Physiology and Pathophysiology of the Fetus of D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Address: 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, RF, 199034; **tel.:** +7 (812) 328-98-14, **e-mail:** ngp05@yandex.ru