

# MEHANIZAM KONTRAKCIJE I RELAKSACIJE MIOMETRIJUMA, INTERAKCIJA OKCITOCINA I PROSTAGLANDINA

## AUTORI

Goran Relić<sup>1</sup>, Vujadin M. Mujović<sup>2</sup>, Nenad Šulović<sup>1</sup>, Slaviša Minić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Medicinski fakultet u Beogradu

<sup>3</sup> Akademija vaspitacko-medicinskih strukovnih studija, Odsek Čuprija

## KORESPONDENT

G. Relić

Medicinski fakultet Priština  
Kosovska Mitrovica, Srbija

dr\_relicg@ptt.rs

## SAŽETAK

Regulacija aktivnosti uterusa u trudnoći je humoralne prirode zbog gubitka simpatičke, holinergičke i peptidgeričke inervacije. Do sada ništa nije pronađeno što bi navelo na to da je mehanizam prevremenog porođaja i njegova patogeneza različita od normalnog mehanizma porođaja, osim različite zrelosti fetusa. Od velikog broja supstancija koje učestvuju u kontrakciji i relaksaciji miometrijuma (estrogena, progesterona, kortizola) današnja savremena istraživanja su fokusirana na prostaglandine i oksitocin, odnosno na njihovu interakciju. Prihvatanje oksitocina kao posrednika za inicijaciju porođaja ipak je teško iz dva razloga: nivo oksitocina u krvi se ne podiže pre porođaja i oslobađanje oksitocina ostaje konstantno tokom trudnoće. Oksi-tocin verovatno igra ulogu u potpori porođaja jer stimuliše decidualne ćelije uterusa na sintezu prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ).

## ENGLISH

### SUMMARY

Regulation of uterine activity during pregnancy is due to the nature of the loss of humoral sympathetic, holinergical and peptidergickal inervatio. So far, nothing found that would indicated that the mechanism of premature birth and its pathogenesis different from the normal mechanism of delivery, except for different maturity of the fetus. Since a large number of substances that participate in the contraction and relaxation of miometrium (estrogen, progesterone, cortisol, etc.). Today's modern research has focused on prostaglandins and Oxytocin, or their interaction. Accepting oxytocin as substance initiation deliveries it is difficult for two reasons: the level of oxytocin in the blood can not lift before the delivery and release of oxytocin remains constant during pregnancy. Oxytocin probably plays a role in support delivery for decidual cells stimulates the synthesis of uterine  $PGF_{2\alpha}$ .

## UVOD

### Fiziologija aktivnosti uterusa

Glatka mišićna vlakna ulaze u kolagenu strukturu. Kolagena vlakna prenose, povezuju i integrišu sile kontraktilnih elemenata. Kontrakcije uterusa se pojavljuju najpre na korpusu a najkasnije na cerviksu i jačina slabi u istom smeru (1).

Glatka mišićna vlakna miometrijuma imaju kao i pruga-sta mišićna vlakna, debele miozinske niti i tanke aktinske niti. Njihova interakcija dovodi do nastanka kontrakcije. Debeli filamenti sastoje se iz miozina i svaki je okružen sa 15 tankih filamenata. U glatkim mišićnim ćelijama nema troponina, a regulacijski protein je kalmodulin.

Pored debelih miozinskih i tankih aktinskih filamenata, tu su još i treći intermedijarni filamenti, koji grade mrežastu veznu strukturu. Oni ne učestvuju u procesu kontrakcije, već omogućuju povezanost aktinskih i miozinskih niti u integralnu mehaničku celinu. Miozin je glavni protein mišićne kontraktilne mase. Sastoji se od dva teška i četiri laka lanca. Težak lanac ima dva dela koja se funkcionalno razlikuju: glavu i rep. Glava ima mesto aktivnosti ATPaze i mesto za interakciju sa aktinom. Rep je u vidu helikoidnog štapića i u njemu su miozinski filamenti.

Dva para lakih lanaca (miozinske glave) vrše fosforilaciju. Miozin ima dve funkcije: 1) enzimsku za hidrolizu ATP za vreme kontrakcije i relaksacije i 2) strukturnu funkciju za interakciju s aktinom.

Fosforilacija miozinskog lanca je uslov za interakciju miozin-aktin i stvaranje aktomiozina, tj. uslov za kontrakciju. Proces je enzimski i pokreće ga kinaza miozinskog lanca (Miosin-light-kinase MLC-kinaza) koju aktiviraju kalcijumovi joni i kalmodulin (Ca<sup>2+</sup>+M).

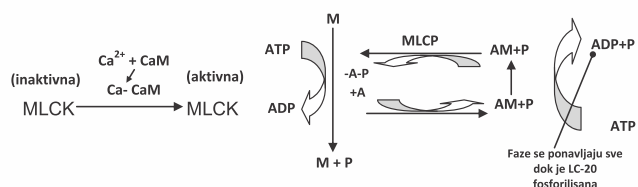
U suprotnom pravcu fosfataza miozinskog lakog lanca (Miosin - light - Chain- phosphatase = MLC-fosfataza) katalizira defosforilaciju i time uzrokuje odvajanje aktomiozina u miozin i aktin što predstavlja relaksaciju. U skeletnom i srčanom mišiću Ca<sup>2+</sup> deluje na tanke filamente (aktin, tropoin i tropomiozin), dok u glatkim mišićima direktno deluje na miozin.

Rast intracelularne koncentracije kalcijumovih jona prouzrokuje vezu kalcijuma sa kalmodulinom i izgradnju kompleksa CaM. Kalmodulin vezuje četiri jona kalcijuma. Kompleks kalcijum-kalmodulin aktivira miozin kinazu (MLCK) koja fosforiliše miozin. Fosforilizovan miozin vezuje se za aktin stvarajući poprečne mostove. To pokreće kontrakciju. Nivo postignutog tonusa je direktno proporcionalan koncentraciji intracelularnog kalcijuma odnosno broju formiranih poprečnih mostova.

U svim slučajevima kada se smanji intracelularna koncentracija kalcijuma, pod uticajem enzima miozin fosfataze (MLCP), miozin se defosforiliše. Defosforilisani miozin se mnogo teže veže za aktin i ukoliko se to desi stvaraju se tzv. rezasti mostovi, umesto poprečnih mostova. Relaksacija miometrijuma nastaje u trenucima reakumulacije kalcijuma u sarkoplazmin retikulumu pod dejstvom kalcijum ATPaze. Kao posledica toga dolazi do pada intracelularnog kalcijuma ispod nivoa koji je neophodan za formiranje kompleksa kalcijum-kalmodulin (CaM) (shema 1.)

Uslud mehanizma zaključanih mostova u glatkom mišiću (uterusu) kontrakcija je TONIČNA, za razliku od srčanog mišića gde su fazični odgovori (smena kontrakcije i relaksacije). Važna osobina glatkih mišićnih vlakana uterusa je autoritmija. Membranski potencijal mišićnog vlakna je uslovljen

razlikom koncentracije K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl jona s obe strane membrane i najvažniji je regulatorni mehanizam električno mehaničke ravnoteže, odnosno aktivnosti mišićnih ćelija. Veličina potencijala zavisi od faze ciklusa, u samoj trudnoći, od hormonskih efekata, ćelijskoj distanci i aktivnosti medijatora. Unutar ćelijski kalcijum ima u periodima mišićne kontrakcije i relaksacije važnu ulogu ako ne i ključnu ulogu. Kada koncentracija kalcijuma u ćeliji pređe 10<sup>-7</sup> mola, aktiviraju se kontraktilni elementi. U poprečno prugastim i u glatkim mišićima kalcijum je deponovan u sarkoplazminom retikulumu i njegova akumulacija se ostvaruje aktivnim procesom kalcijumove pumpe u membrani sarkoplazminog retikuluma (SR). U mišićnim vlaknima miometrijuma oskudan je SR. Tako je izvor Ca<sup>2+</sup> za kontrakciju miometrijuma u najvećoj meri ekstracelularna tečnost. Kalcijum ulazi u glatke mišićne ćelije preko svojih voltažno zavisnih i ligand zavisnih kanala. Progesteron snižava ćelijski kalcijum i time smanjuje kontraktilno stanje miometrijuma (1).



Shema 1. Aktiviranje glatkog mišića. MLCK=miozin kinaza lakih lanaca; MLCP=miozin fosfataza lakih lanaca; CaM=kalmodulin; M=miozin; M+P=fosforilisani miozin; AM=aktomiozin kompleks. Aktivna glatki mišić može postojati u fosforilisanom i defosforilisanom (zaključanom) stanju

Ciklični adenozin monofosfat (cAMP) ima takođe signalno regulacijski efekat na glatko mišićno tkivo. cAMP uzrokuje relaksaciju i to na dva načina: 1) direktno inhibiše aktivnost miozin kinaze (MLC-kinaze) i 2) povećava akumulaciju kalcijuma u sarkoplazminom retikulumu te na taj način snižava nivo intracelularnog kalcijuma. Magnezijumovi joni igraju važnu ulogu u nastajanju kontraktilnog procesa preko olakšavanja energetskih fenomena na nivou enzima.

Novija otkrića govore o ulozi otvorenih kanala (koneksiona) (gap-junctionis) između pojedinih susjednih mišićnih vlakana miometrijuma, koji povezuju citoplazme susjednih vlakana. Time je omogućen prolaz jona i sekundarnih glasnika. Kanali nisu prisutni u trudnoći. Pojavljuju se tek pred porođaj, nestaju već prvi dan nakon njega. Naime, smatra se da njihov broj i veličina raste kako se približava termin porođaja a nestaju posle njega. U eksperimentima koji su rađeni in vitro zapaženo je da kod povećanja odnosa estrogen / progesteron dolazi do njihovog formiranja. Proces se može inhibisati antagonistima sinteze prostaglandina odnosno nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) (6). Otvoreni kanali omogućavaju koordinirane kontrakcije, dok faktori koji kočće razvoj kanala sprečavaju sinhronu kontrakciju.

Važna osobina glatkih mišićnih vlakana uterusa je autoritmija. Membranski potencijal mišićnog vlakna je uslovljen razlikom koncentracije K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl jona s obe strane membrane i najvažniji je regulatorni mehanizam električno mehaničke ravnoteže, odnosno aktivnosti mišićnih ćelija. Veličina potencijala zavisi od faze ciklusa, u samoj trudnoći, od hormonskih efekata, ćelijskoj distanci i aktivnosti medijatora. Unutar ćelijski kalcijum ima u periodima mišićne kontrakcije i relaksacije važnu ulogu ako ne i ključnu ulogu. Kada koncentracija kalcijuma u ćeliji pređe 10 mola, aktiviraju se

kontraktilni elementi. U poprečno prugastim i u glatkim mišićima kalcijum je deponovan u sarkoplazminom retikulumu. Izvor  $Ca^{2+}$  za kontrakciju miometrijuma u najvećoj meri je ekstracelularna tečnost. Kalcijum ulazi u glatke mišićne ćelije preko svojih voltažno zavisnih i ligand zavisnih kanala, pasi-vnim putem.

### Supstancije koje učestvuju u kontrakciji i relaksaciji miometrijuma

U trudnoći postoji gubitak simpatičke, holinergičke i peptidgeričke inervacije uterusa, što dovodi do prelaska na potpuno humoralne moduse regulacije. Postoji veći broj supstanci koje učestvuju u kontrakciji uterusa: estrogeni, progesteron, kortizol, oksitocin, vazopresin, prostaglandini.

Estrogeni - nastaju u placenti iz fetalnih prekursora. U trudnoći je među estrogenima najviše zastupljen estriol. Odnos estriola prema estronu i estradiolu iznosi pre trudnoće 1:1, dok za vreme trudnoće iznosi 10:1 i više u korist estriola. Vrednosti estradiola u serumu majke direktno reflektuju vrednosti IL-1, neurotrofina koji ima sistemske efekte na brojna tkiva. Stimulišući preko njega produkciju PG-a, koji deluju preko glasničkog sistema c-AMP-a i aktiviranja c-AMP zavisne PK, enzima koji je od ključnog značaja za procese celularne funkcije i formiranje mikrovila značajnih za sekretorne i transferne funkcije sinciotrofoblasta, estradiol direktno utiče na integralne procese invazije. Nivo estradiola, zajedno sa progesteronom utiče na produkciju kalcitonina, čija je ekspresija ovim hormonom ograničena na period neposredno po implantaciji blastociste. Vezivanje kalcitonina za G-proteinski receptor aktivira adenilciklazu i izaziva skok intracelularne citosolne koncentracije  $Ca^{2+}$ , što dovodi do akceleracije perimplantacionog embrionalnog razvoja (3).

Delovanje estrogena se ogleda u povećanju osetljivosti miometrijuma na dejstvo oksitocina, u povećanju kontraktilnih proteina u miometrijumu, povišenju enzimskih vrednosti i energetske supstanci, povećanju nervnih elemenata u miometrijumu i neurotransmiterskih supstanci, uticajem na distribuciju jona u intercelularnom prostoru i ekstracelularnom prostoru sa promenom membranskog potencijala i povećanju ekscitabilnosti mišićnih ćelija miometrijuma (2, 3).

Progesteron delujući preko kalcijumskih jonskih kanala utiče na sva dešavanja u trudnoći, počevši od nidacije do porođaja (4-6). Ovo je od velike važnosti, pošto u trudnoći postoji gubitak simpatičke, holinergičke i peptidgeričke inervacije uterusa, što dovodi do prelaska na potpuno humoralne moduse regulacije. Promena odnosa estrogena i progesterona važna je za početak porođaja.

Progesteron je bio prvi agens koji je korišćen u terapiji pretećeg pobačaja i prevremenog porođaja zbog njegovog relaksirajućeg delovanja na miometrijum.

Progesteron se inače u trudnoći stvara u placenti iz lipo-proteinskih prekursora majčinog porekla preko pregnadiola tako da fetus u stvaranju progesterona ne učestvuje (7-13).

Upotreba ovog hormona, kao tokolitičkog sredstva, bila je zasnovana na teoriji da nedostatak progesterona (insuficijencija žutog tela) dovodi do inicijacije (započinjanja) porođaja. Saznanje da progesteron utiče na endometrijum u smislu relaksacije, bazirala se na ogledima izvršenim na brojnim životinjama, a kasnije i na analizama kod trudnica.

Poznata je teorija lokalnog efekta placentalnog progesterona na miometrijum trudnice koji leži neposredno iznad placente (11).

Zanimljiv je slučaj koji opisuje Durant (5). U petom mesecu trudnoće izvršio je kastraciju pacijentkinje zbog

torkvirane ciste jajnika. Trudnoća je nastavljena do kraja uz lečenje gestagonom. Povoljno dejstvo ovog gestagena isti autor je objasnio direktnim delovanjem na mišić materice smanjenjem koncentracije jona K, što smanjuje kontraktilnu sposobnost materičnog mišića.

Inače, gestagen ima veoma slabo dejstvo na lutealnu insuficijenciju u toku menstrualnog ciklusa (9).

Progesteron se smatra endogenim inhibitorom uteru-snih kontrakcija, jer dovodi do mirovanja uterusa tokom trudnoće. Ovo mirovanje uterusa omogućuju brojni enzimski sistemi koji blokiraju kontraktilne agense. To su: enkefalinaza (koja inaktivira endotelin-1), oksitokinaza (OX) i prostaglandin dehidrogenaza. Nivo ovih enzima u trudnoći stalno je povišen do pred porođaj, a njihovu sintezu stimuliše progesteron.

Pored toga, progesteron utiče na održavanje trudnoće, podržavajući promene u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i lipida, termoregulaciji, resorpciji natrijuma i redukciji parcijalnog pritiska kiseonika, što je od esencijalne važnosti za propagaciju invazije trofoblasta do spiralnih arterija uterusa majke.

Imunosupresivna svojstva progesterona ogledaju se u njegovoj stimulaciji produkcije progesteronom indukovano blokirajućeg faktora (PIBF), koji favorizuje sintezu interleukina (IL), (IL-3, IL-4 i IL-10), odnosno T helper ćelije (Th2) imuni odgovor, kao i u aktivaciji specifičnih progesteron zavisnih supresorskih CTL-citotoksičnih limfocita sa gamma-delta heterodimerom i CD8+ receptorima, značajnim za prepoznavanje HLA-G paternalnih antigena (10).

Pored toga, navodi se imunosupresivni značaj ovog hormona u aktiviranju enkefalinaze, oksitokinaze i prostaglandin dehidrogenaze, enzima bitnih za razgradnju uterotoničnih agenasa endotelina-1, oksitocina i prostaglandina. Kako se porođaj približava, fetalna adrenalna osovina postaje osetljiva na ACTH, povećavajući sekreciju kortizola. Fetalni kortizol zatim stimuliše aktivnost trofoblast 17hydroxylase, koja smanjuje sekreciju progesterona i dovodi do subsekvencijalnog porasta u estrogenoj produkciji. Ova promena u odnosu estrogen/progesterona rezultira u povećanom stvaranju prostaglandina, dovodeći do početka kaskadnih događaja koji kumuliraju porođajem, odnosno rođenjem novorođenčeta.

Treba pomenuti da u početku primene ove terapije progesteronom, nisu dobijeni očekivani rezultati. Jedan od mogućih razloga koji se navodi je i činjenica da su davane niske doze uljanih rastvora progesterona koji se brzo veže za belančevine, te lek postaje nedelotvoran.

Zbog toga se u tokolitičku praksu uvode sintetske progestativne supstancije- gestageni, koji se široko upotrebljavaju u terapiji pretećeg pobačaja (8-13).

Jedan od najčešće upotrebljavanih je gestanon, sintetski gestagen. Po hemijskom sastavu to je sintetska progestativna supstancija sa veoma izraženim gestagenim dejstvom. Kod životinja ovaj gestagen može da doprinese održavanju trudnoće čak i posle kastracije. Isto dejstvo se utvrđuje i kod žena. Osim parenteralne i peroralne primene dobrim se pokazala i vaginalna primena (npr. Crinone gel 8%), kao i sublingvalni preparati (pogodni kod alergije).

Progesteron koči sinhronu kontrakciju uterusa na taj način što smanjuje, odnosno koči stvaranje otvorenih kanala između glatkih mišićnih vlakana miometrijuma.

Drugi važan efekat progesterona je stimulacija beta adrenergičnih mesta na miometrijumu, U meta-analizi 6 nekontrolisanih studija, upotreba 17-hidroksiprogesteron caproata korišćenog profilaktički za sprečavanje prevremenog porođaja pokazala se uspešnim (10-13).

U studijama određenog broja autora upotreba progesterona, uključujući velike doze intramuskularnog progesterona ili 6-metil-17 acetoksiprogesterona nije uspešno inhibisala akutni prevremeni porođaj. Međutim, rezultati velikog broja autora (10-13) pokazuju da progesteron ima značajno mesto u terapiji pretećih pobačaja.

Osim toga najnoviji radovi (8,10,13) su pokazali da prisustvo infekcije takođe smanjuje placentalnu produkciju progesterona i lučenje HPL-a (humanog placentalnog laktogena), te susstitucija progesterona, čak i u poznoj trudnoći može imati benefiitni efekat.

Kao što je već navedeno, estrogen ima veoma važnu imunosupresivnu funkciju. Zajedno sa progesteronom podiže nivo kalcitonina, što preko G-proteinskih receptora aktivira adenil-ciklazu i diže nivo citosolne koncentracije kalcijuma, stimulišući periimplantacioni razvoj i utičući na koncentracije integrina u ekstracelularnom matriksu. U uslovima niskih koncentracija progesterona, estradiol, preko interleukina-1 (IL-1) stimuliše produkciju vazodilatatornih prostaglandina: prostaglandina E<sub>2</sub> i prostaciklina (PGI<sub>2</sub>), bitnih za decidualizaciju, implantaciju i modifikaciju majčinog imunog odgovora pri implantaciji blastociste. Estradiol utiče i na razvoj žumanjčane kese.

Kortizol nema direktnog uticaja na miometrijsku ćeliju, ali ima važnu ulogu za početak porođaja, za čiji nastanak je potrebna funkcionalna osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, kao i funkcionalna placenta. Brz porast kortizola je vodeći znak nastupajućeg porođaja. Kortizol deluje na placentu u smislu smanjene produkcije progesterona i povećane produkcije estrogena. Posledica toga je porast prostaglandina u fetalnim ovojima i decidui veri. Današnja savremena istraživanja, kako prevremene tako i termiske uterine aktivnosti, fokusirana su na prostaglandine i oksitocin.

#### Uzroci početka normalnog i prevremenog porođaja

Do sada ništa nije pronađeno što bi navelo na to da je mehanizam prevremenog porođaja i njegova patogeneza različita od mehanizma normalnog porođaja, osim različite zrelosti fetusa. Tokom trudnoće uterus je obično miran, a ovu inaktivnost promovišu progesteron i relaksin. U inicijaciji (započinjanju) porođaja važnu ulogu igraju endokrini i parakrini faktori, kao i samo mehaničko istezanje uterusa. Kada jednom započne, porođaj se održava serijom mehanizama pozitivne povratne sprege. Signali iz placente ili fetusa mogu inicirati porođaj. Progesteron igra važnu ulogu u održavanju dužine gestacionog perioda. Na dužinu gestacije utiče još hipotalamo-hipofizno-nadbubrežna osovina fetusa. Gestacija je produžena u trudnica sa anencefalnim fetusima. Međutim, prostaglandini igraju ključnu ulogu u inicijaciji porođaja. Prostaglandini započinju kontrakcije uterusa, a zajedno sa oksitocinom održavaju kontinualnost porođaja. Veruje se da jedino prostaglandini igraju ključnu ulogu u inicijaciji (započinjanju) porođaja. Različiti hormoni, posebno oksitocin, igraju važnu ulogu zajedno sa prostaglandinima u daljoj stimulaciji kontrakcija uterusa i održavanju kontinuiteta porođajnih događaja.

#### PROSTAGLANDINI

Uterus, placenta i fetalne membrane sintetišu i oslobađaju prostaglandine. Prostaglandini iz ducedualnih ćelija uterusa, posebno PGF<sub>2α</sub> i PGE<sub>2</sub>, deluju parakrinim mehanizmom na glatke mišićne ćelije u zidu uterusa. Oksitocin stimuliše decidualne ćelije uterusa da povećaju njihovu sintezu PGF<sub>2α</sub>. Blizu porođajnog termina nađena je visoka koncentracija

arahidonske kiseline (AA), prekursora prostaglandina, u fetalnim membranama.

Prostaglandini imaju tri glavna efekta. Prvo, prostaglandini izazivaju snažnu stimulaciju kontrakcija glatkih mišićnih ćelija u zidu uterusa. Drugo, PGF<sub>2α</sub> potencira kontrakcije izazvane oksitocinom, promocijom formiranja poroznih veza (gap junctions) između glatkih mišićnih ćelija uterusa; estradiol takođe povećava broj poroznih veza. Ove porozne veze omogućavaju sinhronizovane kontrakcije glatkih mišićnih ćelija uterusa, koje podsećaju na kontrakcije srčanih komora (zakon "sve ili ništa"). Treće, prostaglandini istovremeno dovode do omekšavanja, dilatacije i opuštanja cerviksa, što nastaje na samom početku porođaja. Ovo omekšavanje grlića, slično inflamatornoj reakciji povezano je sa invazijom PMN (neutrofila). Zbog ovih poroznih veza, prostaglandini se koriste u indukciji porođaja. Prostaglandini mogu fiziološki inicirati porođaj. PGF<sub>2α</sub> i PGE<sub>2</sub> izazivaju miometrijalne kontrakcije u bilo kom periodu gestacije, bez obzira na način davanja, odnosno put administracije leka. Nivo prostaglandina ili njihovih metaboličkih produkata prirodno se povećava u krvi i amnionskoj tečnosti neposredno pre i za vreme porođaja. Aspirin i njemu slične supstance, kao i ne steroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), koji smanjuju formiranje PGF<sub>2α</sub> i PGE<sub>2</sub>, dovode do inhibicije porođaja i prolongiranja gestacije. Bez sumnje, glavni događaj koji dovodi do prevremenog porođaja su prevremeno započete kontrakcije. Ovde se izuzima primarna insuficijencija cerviksa, koja nije posledica kontrakcije uterusa.

Prevremeni porođaj je multifaktorijalno uslovljen i prema podacima iz literature postoji nekoliko mogućih bioloških puteva u koje su uključeni: kortikotropni rilizing hormoni u stresu majke i fetusa, citokini sa inflamacijom amniona i horiona, aktivnost metileterhidrofolat-reduktaze kod uteroplacentalnih vaskularnih lezija, mehaničko rastezanje miometrijuma usled rapidnog povećavanja veličine uterusa dovodi do aktivacije oksitocinskih receptora i sinteze prostaglandina i genetski poremećaji koji nastaju na račun dejstva toksina spoljašnje sredine (6,7).

Prostaglandini se nalaze u suštini svih navedenih zbivanja tokom započinjanja, kako prevremenih uterinih kontrakcija, tako i normalnog započinjanja porođaja (7,16, 19, 21, 31, 32).

Postoji mnoštvo podataka o biosintezi i biološkoj regulaciji sinteze prostaglandina i drugih eikosanoida. Zajednički prekursor brojne familije eikosanoida je arahidonska kiselina, koja se oslobađa iz fosfolipida ćelijske membrane dejstvom enzima fosfolipaze A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), odnosno fosfolipaze C (PLC). U porodici eikosanoida danas je poznato preko 40 tipova C<sub>20</sub> nezasićenih viših masnih kiselina. Naziv eikosanoidi potiče od grčke reči *Zikoci* (ikosi), što znači 20. Ova jedinjenja imaju svoju sopstvenu funkcionalnu organizaciju i predstavljaju jedan jedinstveni eikosanoidni sistem. Prostaglandini i drugi metaboliti arahidonske kiseline nastaju alternativnim kaskadnim putevima: ciklooksigenaznim, lipooksigenaznim i epoksigenaznim. Trombociti, leukociti, endotelne i glatke mišićne ćelije krvnih sudova nisu samo glavna mesta biosinteze i sekrecije prostaglandina i drugih eikosanoida, već su to i majoritetna ciljna mesta dejstva eikosanoida (25,27).

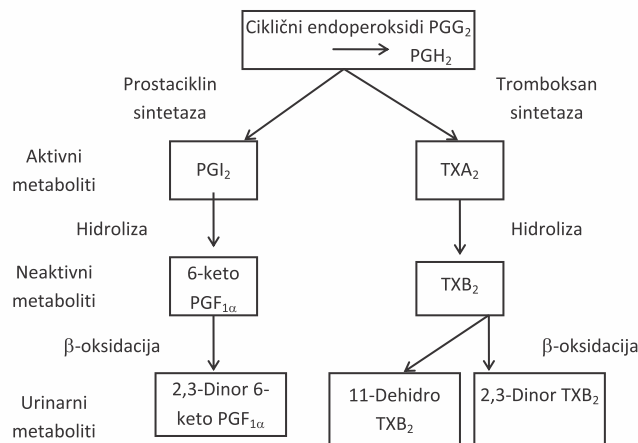
Stimulus produkcije eikosanoida. Brojni su stimulusi produkcije eikosanoida: nervni, mehanički, ishemički i promena hormonskog miljea. Mehanizam dejstva različitih stimulusa odnosno ekstracelularnih mesendžera još uvek nije potpuno poznat, ali je činjenica da počinje promenom metabolizma fosfolipida ćelijske membrane. Dalji tok signalnih mehanizama do intracelularnog efektornog sistema je u



velikoj meri poznat. Postoje brojni naučni radovi o lipoproteinskoj ćelijskoj membrani, njenim funkcijama, dinamičkom fluidnom mozaiku, selektivnoj propustljivosti. Pored enzima adenilil ciklaze, u ćelijskoj membrani se nalazi i grupa lipolitičkih enzima: fosfolipaza A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), fosfolipaza C (PLC) i fosfolipaza D (PLD). Aktiviranjem ovih enzima pri dejstvu različitih stimulusa, odnosno signala iz ekstracelularne tečnosti, dolazi do oslobađanja arahidonske kiseline (AA) iz fosfolipida ćelijske membrane. Pored AA, sekundarni glasnici za prostaglandine i druge eikosoide mogu biti inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>), diacilglicerol (DAG), cAMP i cGMP. Proteini u ćelijskoj membrani po rasporedu mogu biti integralni i periferni, a po funkciji: receptori, jonski kanali, enzimi i nosači. Lipolitički enzimi u ćelijskoj membrani koriste lipide membrane kao prekursore za sekundarne mesendžere (glasnike). Tako aktiviranje fosfolipaze A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) dovodi do oslobađanja AA kao glavnog prekursora u sintezi prostaglandina i drugih eikosoide. Oslobađanje AA predstavlja prvu zajedničku fazu u biosintezi prostaglandina i drugih eikosoide. Tek od slobodne AA u drugoj fazi biosinteze eikosoide se manifestuje u tri pravca: ciklooksigenazni put (COX-1 COX-2) sinteze endoperoksida (PGG<sub>2</sub> i PGH<sub>2</sub>),

Lipoksigenazni put sinteze leukotriena i epoksigenazni put ili citohrom P450. Treću fazu biosinteze ima samo prostaglandinski (PG) sistem pri čemu od cikličnih endoperoksida nastaju primarni prostaglandini (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> i PGF<sub>2</sub>), a od njih mogu da nastanu PG grupe A, B i C), prostaciklin (PGI<sub>2</sub>) i tromboksan (TXA<sub>2</sub>). Prikaz biosinteze eikosanoidnog sistema šematski je dat na shemi 2.

Aktivacijom fosfolipaze C (PLC) iz fosfolipida ćelijske membrane nastaju prvo sekundarni mesendžeri IP<sub>3</sub> i DAG, a dalja sudbina kaskadnog prenošenja signala do intracelularnog efektornog sistema ćelije zavisi od vrste i intenziteta početnog stresora, odnosno tipa oštećenja. Signalna kaskada može se transkribovati i preko kalcijumovih kanala odnosa Ca<sup>2+</sup> kao sekundarnog glasnika. Veruje se da različiti fizički stimuli dovode do influksa Ca<sup>2+</sup> kroz ćelijsku membranu, a to aktivira enzim PLA<sub>2</sub>, koji iz fosfolipida membrane oslobađa AA. Stvaranje slobodne AA iz fosfolipida ćelijske membrane je prva faza u biosintezi prostaglandina. Sinteza prostaglandina se dalje obavlja uz kompleks mikrozomalnih enzima. Prvi enzim u tom kompleksu je prostaglandin endoperksid sintetaza ili ciklooksigenaza masnih kiselina. Postoje dve izoforme ovog enzima, ciklooksigenaza-1 (COX-1) i ciklooksigenaza-2 (COX-2). Dok je COX-1 normalno prisutna, COX-2 nije normalno prisutna, ali može biti indukovana različitim citokinima i faktorima rasta kao ekstracelularnim glasnicima. Ovaj efekat aktivacije COX-2 može biti inhibisan pri tretmanu glukokortikoidima. Ciklooksigenaze imaju dve važne aktivnosti: aktivnost endoperksidsintetaze koja oksigenacijom dovodi do formiranja cikličnog endoperoksida PGG i peroksidazne aktivnosti kojom se PGG konvertuje u PGH. Hemijski nestabilni ciklični endoperoksidi (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>) brzo se enzimski konvertuju u različite produkte, kao što su primarni prostaglandini (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> i PGF<sub>2</sub>), zatim prostaciklin (PGI<sub>2</sub>) i tromboksan (TXA<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>). Konačno se dakle, endoperksid PGH<sub>2</sub> metaboliše u dva nestabilna, ali visoko aktivna jedinjenja: TXA<sub>2</sub>, pod dejstvom enzima tromboksan sintetaze i PGI<sub>2</sub> pod dejstvom prostaciklin sintetaze. TXA<sub>2</sub> se neenzimskim putem (t<sub>1/2</sub>=30 sekundi) razlaže do stabilnog ali neaktivnog jedinjenja TXB<sub>2</sub>. Biološki izvanredno aktivni PGI<sub>2</sub> koji nastaje iz PGH<sub>2</sub>, dalje se hidrolizuje ne-enzimskim putem (t<sub>1/2</sub>=3 min) do svog inaktivnog produkta 6-keto-PGF<sub>1α</sub>.



Shema 2. Majoritetni putevi sinteze prostaciklina (PGI<sub>2</sub>) i tromboksana (TXA<sub>2</sub>) i stvaranje njihovih metabolita

Praktično, u svim tkivima se ostvaruje sinteza cikličnih endoperoksida, PGG<sub>2</sub> i PGH<sub>2</sub> iz slobodne AA. Međutim, dalji put sinteze prostaglandina može biti specifičan za različite regione tela. Tako, na primer, u jetri, bubrezima i slezini sintetisuje se sve vrste prostaglandina, dok je u trombocitima više od 90% sinteze usmereno na stvaranje TXA<sub>2</sub> iz PGH pod dejstvom enzima tromboksan sintetaze, a u endotelnim ćelijama primarna je aktivnost enzima prostaciklin sintetaze i stvaranje PGI<sub>2</sub>.

Pored ciklooksigenaznog puta, produkti lipoksigenacije su važan alternativni put. Lipoksigenaze su familija citosolnih enzima koji katalizuju oksigenaciju polieničnih masnih kiselina do korespondentnih lipidnih hidroperoksida. (Samuelsson, 1983; Needleman et al, 1986; Sigal, 1991). Arahidonska kiselina (AA) sadrži više duplih veza u svojoj konfiguraciji, pa se metaboliše u brojne produkte sa hidroperoksidnom grupom u različitim pozicijama. Za AA ovi metaboliti se nazivaju hidroperoksieikosatetraenoične kiseline (HPETE). Slično PGG i PGH, HPETE su nestabilni međuproducti i dalje se metabolišu pod dejstvom različitih enzima. 5hipoksigenaza je najvažnija od ovih enzima jer dovodi do sinteze leukotriena (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> i LTF<sub>4</sub>). Danas se zna da je mešavina LTC<sub>4</sub> i LTD<sub>4</sub> isto što i "sporo reagujuće supstance anafilakse" (SRSA), koje su otkrili još davne 1938. godine Feldberg i Kellaway (25, 27, 30,31).

### Značaj oksitocina uterusnoj aktivnosti

Oksitocin- peptid koji se deponuje u neurohipofizi a stvara se u prednjem delu hipotalamusa (n.supraoptikus i n.paraventricularis).

Transportuje se po tractus paraventriculosupraoptikohipofizeos u zadnji režanj hipofize, i fiziološki je stimulator kontrakcija gravidnog uterusa. Dokazano je da u nastajanju porođaja nije osnovno što dolazi do porasta vrednosti endogenog oksitocina, već važnu ulogu ima porast osetljivosti uterusa na već konstantno prisutne niske vrednosti oksitocina u plazmi (33,36,39).

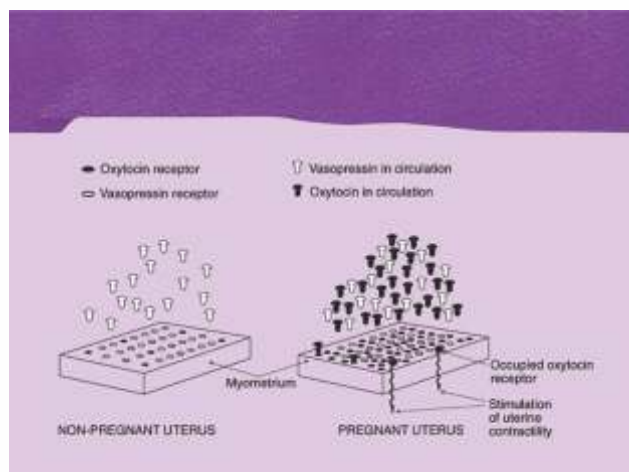
U miometrijumu oksitocin utiče na kretanje jona u mišićnom vlaknu i izvan njega, menja membranski potencijal u miru i stvaranje akcionog potencijala.

Jedna od teorija o nastanku prevremenog porođaja uključuje oksitocin kao važan faktor u inicijaciji prevremenog porođaja. Poznat je i fetalni oksitocin koji izlučuje fetalna hipofiza u velikim količinama. Pošto intravenozno unet oksitocin povećava učestalost i intenzivnost materičnih

kontrakcija, prirodno je pretpotaviti da oksitocin igra važnu ulogu u inicijaciji porođaja. Prihvatanje oksitocina, kao supstance za inicijaciju (započinjanje) porođaja ipak je teško iz dva razloga: nivo oksitocina u krvi se ne podiže pre porođaja i oslobađanje oksitocina ostaje konstantno tokom trudnoće (kao što je već ranije navedeno). Zato, iako oksitocin verovatno igra ulogu u potpori porođaja, njegova uloga u inicijaciji porođaja, bilo prevremenog ili terminskog, nije ustanovljena. Ova aktivacija se dovodi u vezu sa infekcijom gornjeg genitalnog trakta, infekcijom decidue i intrauterinim krvarenjem.

Vasik et al. (1978.) podržavaju koncept da oxytocin verovatno doprinosi formiranju prostaglandina. Pri kraju trudnoće u uterusu žene porastu receptori za oksitocin 100-200 puta, što se odražava u povećanoj osetljivosti na oksitocin (33,36,39, 44).

Van trudnoće uterus je osetljiviji na vazopresin nego na oksitocin. Tokom trudnoće, posebno na njenom kraju, vazopresin ima 10-15 puta manji oksitocinski efekat od oksitocina (shema 3.)



Shema 3. Distribucija receptora oksitocin-vazopresina u gravidnom i negravidnom uterusu

Značaj oksitocin-vazopresin receptora, odnosno njihove distribucije u gravidnom uterusu potvrđen je neposredno u kliničkoj tokolitičkoj praksi, jer su se inhibitori oksitocinskih receptora danas pokazali kao efikasni inhibitori oksitocin indukovanih uterušnih kontrakcija na in vitro i in vivo animalnim modelima.

Najviše je ispitivan atosiban, koji je nona-peptid analog oksitocinu, koji se kompetitivno povezuje za oksitocin-vazopresin receptorima koji se nalaze na membranama miometrijuma, decidui i fetalnim membranama. Početne studije na ljudima izvršene su u kasnim osamdesetim godinama prošlog veka u SAD-u. Prema rezultatima kasnijih brojnih autora blokatori oksitocinskih receptora imaju značajan tokolitički efekat (33,36,39,44,45,46,47).

### Interakcija oksitocina i prostaglandina u uterušnoj aktivnosti

Oksitocin i vazopresin su usko povezani sa peptidima poznatim kao neurofizini preko kojih se i oslobađaju. Cirkulišući oksitocin vezuje se za oksitocin receptore (Gq-kuplove) na plazma membrani glatkih mišićnih ćelija uterusa, dovode do signalne kaskadne reakcije fosfolipaze C (PLC). Stvoreni IP3 kao sekundarni glasnici otvaraju IP3- zavisne kalcijumove kanale i dovode do oslobađanja  $Ca^{2+}$  iz unutrašnjih depoa tj. sarkoplazminog retikuluma. Tako se povećava intracelularna koncentracija  $Ca^{2+}$  i aktivira kalmodulin. Ca-kalmodulin stimuliše fosforilaciju lakih lanaca miozin kinaze (MLCK), što dovodi do kontrakcije glatkih mišićnih ćelija uterusa i povećanja intrauterinog pritiska.

Oksitocin se takođe vezuje za receptore na decidualnim ćelijama i stimuliše produkciju  $PGF_{2\alpha}$ .

Uterus je senzitivn na oksitocin samo na kraju trudnoće, dok je prijemčiv (osetljiv) na dejstvo prostaglandina tokom cele trudnoće. Kada jednom započne porođaj, nekoliko mehanizama pozitivne povratne sprege sa prostaglandinima i oksitocinom se uključuje u održavanju istog. Kontrakcije uterusa stimulišu oslobađanje prostaglandina a aktivnost uterusa rasteže cerviks, što stimuliše oslobađanje oksitocina preko Fergusonovog refleksa (31).

## ZAKLJUČAK

U regulaciji uterine aktivnosti koja je tokom trudnoće humoralne prirode učestvuje veliki broj supstancija (estrogeni progesteron, kortizol, oksitocin, vazopresin, prostaglandini). Od svih nabrojanih supstancija današnja savremena istraživanja su fokusirana na prostaglandine i oksitocin, zbog čije verovatne interakcije dolazi do početka kako normalnog tako i prevremenog porođaja, odnosno do održavanja započetih kontrakcija. Važnu ulogu u svim ovim dešavanjima ima i promena odnosa estrogen - progesteron.

## LITERATURA

1. Vujadin M. Mujović. Medicinska fiziologija. Beograd 2012 Agencija za marketing i zeppelin reklame DON VAS EAN 8691242965, ISBN 9788691242961
2. Mujović VM. Ekscitabilna tkiva: Fiziologija mišića. U: Mujović VM. Homeostaza i telesne tečnosti. Elit-Medica, Beograd, 2002: 281-319
3. Mujović VM i sar. Signalni mehanizmi u organizmu. Beograd: Srpski arhiv, Kardiologija; 2005.
4. Fuchs R A, Fuchs F. Endocrinology of human parturition. Journal of Obstet Gynecol, 1984, (91): 948-997
5. Relić G. Upporedno ispitivanje klasičnih tokolitika i antagonista kalcijuma na tok i ishod prematurnih porođaja [magistarska teza]. Novi Sad: Univerzitet Novi Sad; 1993.
6. Relić G. Savremena tokolitička terapija i prevremeni porođaj [monografija]. Kosovska Mitrovica: Relić G. Univerzitet Priština (Kosovska Mitrovica); 2007.

7. Relic G. Prevremeni porođaji. U: XIV Kongres ginekologa i obstetričara Srbije i Crne Gore. Zbornik radova; 2005 Okt2-5;75-78.
8. Crowther C A, Ashwood P, McPhee A J. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med*, 2017, 14:e1002390, [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Norman J E, Marlow N, Messow C M. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016, (387):2106-2116 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Ruben-J. Kuon, Pauline Voß, and Werner Rath. Progesterone for the Prevention of Preterm Birth - an Update of Evidence-Based Indications. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019 Aug, 79(8): 844-853
11. Bafghi A ST, Bahrami E, Sekhavat L. Comparative Study of Vaginal versus Intramuscular Progesterone in the Prevention of Preterm Delivery: A Randomized Clinical Trial. *Electron Physician*, 2015, (7) :1301-1309 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Oler E, Eke A C, Hesson A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, (138):12-16 [PubMed] [Google Scholar]
13. Elimian A, Smith K, Williams M. A randomized controlled trial of intramuscular versus vaginal progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, (134):169-172 [PubMed] [Google Scholar]
14. Rath W, Kehl S. Acute Tocolysis - a Critical Analysis of Evidence-Based Data. *Geburtsh Frauenheilk*, 2018, (78):1245-1255 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. De Renzo G C, Roura L C, Facchinetti F. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017, (30) :2011-2030 [PubMed] [Google Scholar]
16. Bogavac M, Relić G, Matići-Sekulić M, Pavlov-Mirković M, Radulović A, Grujić Z, Ristivojević A. Tocolytic therapy in prevention of preterm labor. In: Book of Abstracts. XIX European Congress of Perinatal medicine; 2004; Athens, Greece. PO2.1.p:12:198
17. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (6):CD002255. doi: 10.1002/14651858.CD002255.pub2 PMID: 24901312
18. Furcron A E, Romero R, Plazyo O. Vaginal progesterone, but not 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate, has antiinflammatory effects at the murine maternal-fetal interface. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, (213):8460-8466 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Relić G. Primena savremenih tokolitika u terapiji prevremenih porođaja. U: XXI simpozijum Sekcije za perinatalnu medicinu Srpskog lekarskog društva. Zbornik radova ; Beograd 2006 Dec 1-2; p:127-136.
20. Vogel J P, Chawanpaiboon S, Moller A B. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, (52):3-12 [PubMed] [Google Scholar]
21. Aleksić S, Bogavac M, Relić G, Ćurčić N. Nifedipine- a tocolytic used in the treatment of imminent abortion and preterm labor. *The Journal of Maternal- fetal & Neonatal medicine*, 2002 Jun, (11): 195
22. Rath W, Kehl S. Acute Tocolysis - a Critical Analysis of Evidence-Based Data. *Geburtsh Frauenheilk*, 2018, (78):1245-1255 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Kyvernitakis I, Maul H, Bahlmann F. Controversies about the Secondary Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Geburtsh Frauenheilk*, 2018, (78):585-595 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. Elimian A, Smith K, Williams M. A randomized controlled trial of intramuscular versus vaginal progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, (134):169-172 [PubMed] [Google Scholar]
25. Mujović VM. Autakoidni sistem [Monografija]. Beograd: Nauka, DSF; 1998.
26. Mitić R, Vukičević D, Relić G. Modulacija kalijumskih kanala miometrija. *Praxis medica*, 2008, 36 (3-4): 97-101
27. Mujović VM, Gross WJ, Fisher JW. Blockade of erythropoietin (ESF) and prostaglandin (PGE) production in dogs following renal artery constriction (RAC) and hypoxia by indomethacin (I). *Feder Proc*, 1975, 34(3):356-360.
28. Hackney D N, Olson-Chen C, Thomberg L L. What do we know above the natural outcomes of preterm labour? A systematic review and meta-analysis of women without tocolysis in preterm labour. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2013, (27) :452-460 [PubMed] [Google Scholar]
29. Navathe R, Berghella V. Tocolysis for acute preterm labour: Where have we been, where are we now, and where are we going? *Am J Perinatol*, 2016, (33) :229-235 [PubMed] [Google Scholar]
30. Mujović VM, Medenica RD, Powell D, Mukerjee S, Rosić NK, Velkovski SD. Interferons and prostaglandins in platelet- tumor cell interaction. In: *Acta Physiologica Pharmacologica et Thera-peutica Latinoamericana*. VI World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1996 Aug 4-9; Buenos Aires, Argentina. P46-279.
31. Mujović VM. Prostaglandini i drugi eikosanoidi: biosinteza, fiziologija i primena u ginekologiji i medicini. U: Relić G. [ur.] [monografija]. Savremena tokolitička terapija i prevremeni porođaj. Kosovska Mitrovica: Univerzitet Priština (Kosovska Mitrovica); 2007. str. 45-77.
32. Hammers A L, Sanchez- Romero L, Kaunitz A M. Antenatal exposure to indomethacin increased the risk of severe intraventricular haemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, (212):5050-5.05E15 [PubMed] [Google Scholar]

33. Werner R, Winkler M, Holger M. Klinische Erfahrungen mit Atosiban: Neuer Oxitocin-Rezeptorantagonist zur Wehenhemmung. *Dtsch Arztebl* 2000, 97(50): A-3427 / B-2878 / C-2557
34. M Doret, G Kayem. Tocolysis for preterm labor without premature preterm rupture of membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2016 Dec;45(10):1374-1398. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.018. Epub 2016 Oct 28. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.035. Epub 2016 Dec 30.
35. Rath W and Kehl S. Acute Tocolysis - a Critical Analysis of Evidence- Based Data. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018 Dec. 78(12): 1245-125 Published online 2018 Dec 14. doi: 10.1055/a-0717-5329 PMID: PMC6294642
36. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 6;(6):CD004452. doi: 10.1002/14651858.CD004452.pub3. PMID: 24903678 Review.
37. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, Brabant G, Bretelle F, Brun S, Doret M, Ducroux-Schouwey C, Evrard A, Kayem G, Maisonneuve E, Marcellin L, Marret S, Mottet N, Paysant S, Riethmuller D, Rozenberg P, Schmitz T, Torchin H, Langer B. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians CNGOF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017 Mar, (210):217-224
38. Vogel J P, Oladapo O T, Manu A. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *Lancet Glob Health*, 2015, (3) :e589-e590. [PubMed] [Google Scholar]
39. Mountquin JM et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182:1191-1199
40. De Renzo G C, Roura L C, Facchinetti F. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, (30):2011-2030 [PubMed] [Google Scholar]
41. Vis J Y, van Baaren G J, Wilms F F. Randomized comparison of Nifedipine and placebo in fibronectin-negative women with symptoms of preterm labor and a short cervix (APOSTEL-I Trial) *Am J Perinatol*, 2015, (32) :451-460 [PubMed] [Google Scholar]
42. Vogel J P, Oladapo O T, Manu A. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *Lancet Glob Health*, 2015, (3):e589-e590 [PubMed] [Google Scholar]
43. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(6):CD002255. doi: 10.1002/14651858.CD002255.pub2. PMID: 24901312
44. Akerlund L. Involvement of oxytocin and vasopresin in the pathophysiology of preterm labor and primary dysmenorrhea. *Prog Brain Res.* 2002 (139):1392002: 359-365 [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)39030-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)39030-7).
45. Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H & Creasy. Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. *Atosiban Study Group. Obstet Gynecol.* 1996, 88(3):331-336
46. Scheepers HCJ, Jacquemyn Y, Beek EV, Duvet JJ, Franssen MTM, Papatsonis DN, Kok JH, van der Post JAM, Franx A, Mol BW, Oudijk MA. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2016 May, 387(10033):2117-2124.
47. Domokos D, Ducza E, Falkay G, Gaspar R. Alteration in expressions of RhoA and Rho-kinases during pregnancy in rats: their roles in uterine contractions and onset of labour. *J Physiol Pharmacol*, 2017 Jun, 68(3):439-451
48. Shirish Bhatiya, Soumen Choudhury, Manju Gari, et al. Myometrial Calcium and Potassium Channels Play a Pivotal Role in Chromium-Induced Relaxation in Rat Uterus: an In Vitro Study. *Biol Trace Elem Res*, 2020 Nov, 198 (1):198-205
49. Sokolović D, Drakul D, Oreščanin- Dušić Z, Tatalović N, Pecelj M, Milovanović S, Blagojević D. The role of potassium channels and calcium in the relaxation mechanism of magnesium sulfate on the isolated rat uterus. *Arch Biol Sci.* 2019,71(1):5-11