
УДК 612.111.618

ЦИРКИН Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета. Автор 450 научных публикаций, в т. ч. 16 монографий, 5 учебников, 15 учебных пособий

ВОЛОДЧЕНКО Анна Ивановна, аспирант кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета. Автор 20 научных публикаций

ХЛЫБОВА Светлана Вячеславовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии института последипломного образования Кировской государственной медицинской академии. Автор 200 научных публикаций, в т. ч. одной монографии

ДМИТРИЕВА Светлана Леонидовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением Кировского областного клинического перинатального центра. Автор 31 научной публикации

БРАТУХИНА Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая акушерским отделением патологии беременности Кировского областного клинического перинатального центра. Автор 26 научных публикаций

АДРЕНО- И М-ХОЛИНОРЕАКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ЖЕНЩИН НА ПРОТЯЖЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПРОЦЕССА

Авторами изучена адрено- и М-холинореактивность эритроцитов небеременных женщин, женщин при физиологически протекающей беременности и родах и при наличии угрозы преждевременных родов (УПР). В ходе исследования определяли время начала агглютинации (ВНА) эритроцитов женщин, имеющих группу крови А, В или АВ, в изогомагглютинирующей сыворотке анти-(А+В) и изменение ВНА под влиянием адреналина (10^{-10} - 10^{-6} г/мл) и ацетилхолина (10^{-10} - 10^{-6} г/мл). Установлено, что адреналин и ацетилхолин повышают скорость агглютинации эритроцитов в фолликулярную фазу цикла, не изменяют ее в лютеиновую фазу и у женщин в I и II триместрах беременности, снижают у женщин в III триместре беременности, повышают ее у рожениц и у женщин с УПР. Адрено- и М-холинореактивность эритроцитов женщин зависит от этапа репродуктивного процесса и наличия УПР, что отражает изменение числа и эффективности активации различных популяций адрено- и холинорецепторов эритроцитов.

Ключевые слова: М-холинореактивность эритроцитов, адрено-холинореактивность эритроцитов, скорость агглютинации эритроцитов, беременные женщины, адренорецепторы, холинорецепторы.

Считается [1, с. 271; 11, с. 16], что в регуляции сократительной деятельности матки на протяжении беременности и в родах большую роль играет бета-адренорецепторный ингиби-

рующий механизм (бета-АРИМ). Он проявляется в том, что во время беременности под влиянием прогестерона в миоцитах матки повышается экспрессия бета₂-адренорецепторов (АР) и одновременно в крови и околоплодных водах увеличивается содержание эндогенного сенсibilизатора бета-адренорецепторов (ЭС-БАР). Все это увеличивает эффективность активации бета₂-АР миоцитов матки и тем самым способствует нормальному течению беременности. Перед родами в результате уменьшения эффективности активации бета₂-АР степень ингибирующего влияния бета-АРИМ на миоцитов снижается, что индуцирует родовую деятельность [1, с. 271; 11, с. 102]. Исследователи предполагают, что нарушение функционирования бета-АРИМ может приводить к развитию таких акушерских осложнений, как преждевременные роды, слабость родовой деятельности и дискоординация родовой деятельности [3, с. 225; 11, с. 26].

Ряд авторов считает [6, 7], что адренореактивность эритроцитов человека может отражать адренореактивность висцеральных органов, в т. ч. матки, и поэтому позволяет косвенно оценивать ее функциональное состояние. Однако убедительных данных, подтверждающих это предположение, до настоящего времени не получено.

Ранее было установлено [7], что адреналин способен повышать скорость агглютинации эритроцитов человека, которые содержат альфа₁-, альфа₂-, бета₁-, бета₂-, бета₃-АР, это связано с активацией альфа₁-АР; в отдельных случаях адреналин способен снижать скорость агглютинации эритроцитов, что обусловлено активацией бета₂-АР. Данных об изменении адренореактивности эритроцитов у женщин при физиологической беременности и родах, а также при угрозе преждевременных родов, определяемой по адренозависимой агглютинации эритроцитов, в литературе нет. В связи с этим возникает вопрос, можно ли оценивать состояние бета-АРИМ у беременных женщин и рожениц по изменению скорости агглютинации эритроцитов под влиянием адреналина.

Также установлено [6], что скорость агглютинации эритроцитов, которые содержат М₁-, М₂-, М₃-, М₄- и М₅-холинорецепторы (ХР), меняется под влиянием ацетилхолина. Как правило, ацетилхолин у мужчин повышает скорость агглютинации, что объясняется активацией М₁- и М₃-холинорецепторов (ХР). Опубликованных данных об изменении М-холинореактивности эритроцитов женщин при физиологической беременности и родах, а также при угрозе преждевременных родов в настоящее время нет. Отметим, что вопрос о роли ацетилхолина в регуляции сократительной деятельности матки беременных и рожениц и в развитии угрозы преждевременных родов остается открытым.

С учетом вышесказанного целью работы являлось изучение адрено- и М-холинореактивности эритроцитов небеременных женщин, женщин при физиологически протекающей беременности и родах и при наличии угрозы преждевременных родов.

Материалы и методы. Исследовали гепаринизированную венозную кровь, полученную в объеме 2 мл у 190 женщин (с личного устного согласия). Все женщины, у которых оценивали адренореактивность эритроцитов, были разделены на 7 групп. Группа 1 – это 10 небеременных женщин в возрасте 19–22 лет, в среднем 19,8±0,3 года, у которых забор крови произведен на 5–10 день (в среднем 6,6±0,9 дня) от дня последней менструации, т. е. в фолликулярную фазу цикла (цикл регулярный и нормопонирующий). Группа 2 – 10 небеременных женщин в лютеиновую фазу цикла (19–25 день, в среднем 21,2±1,1 дня; цикл регулярный и нормопонирующий). Группа 3 – 10 беременных женщин в I триместре (5–12 недель, в среднем 8,1±0,8 недели) в возрасте 18–35, в среднем 26,3±1,6 года. Группа 4 – 10 беременных женщин во II триместре (14–20, в среднем 17,4±0,5 недели) в возрасте 20–40, в среднем 28,0±2,5 года. Группа 5 – 10 беременных женщин в III триместре (28–37, в среднем 30,2±1,0 недели) в возрасте 23–36, в среднем 29,9±1,6 года. Группа 6 – 10 женщин (из них 8 были первородящими) в латентную фазу I периода неосложненных родов (39–40,

в среднем $39,6 \pm 0,2$ недели) в возрасте 25–39, в среднем $29,6 \pm 1,6$ года. Группа 7 – 10 беременных женщин в III триместре с угрозой преждевременных родов (27–35 недель, в среднем $32,2 \pm 0,7$ недели) в возрасте 25–35, в среднем $29,7 \pm 1,0$ года.

При исследовании М-холинореактивности эритроцитов, которое проводилось отдельно от исследований с адреналином, были сформированы аналогичные группы: 1-я группа – 10 небеременных женщин в фолликулярную фазу цикла (5–10-й день, в среднем $7,4 \pm 0,6$ дня) в возрасте 18–20 лет, в среднем $18,9 \pm 0,3$ года. 2-я группа – 10 небеременных женщин в лютеиновую фазу цикла (18–25-й день, в среднем $21,1 \pm 1,0$ дня) в возрасте 18–21, в среднем $19,1 \pm 0,3$ года. 3-я группа – 10 беременных женщин в I триместре (4–10 недель, в среднем $7,6 \pm 0,7$ недели) в возрасте 25–30, в среднем $26,6 \pm 1,0$ года. 4-я группа – 10 беременных женщин во II триместре (16–20, в среднем $19,0 \pm 0,6$ недели) в возрасте 20–37, в среднем $28,7 \pm 2,4$ года. 5-я группа – 10 беременных женщин в III триместре (29–36, в среднем $31,8 \pm 0,9$ недели) в возрасте 25–36, в среднем $28,3 \pm 1,4$ года. 6-я группа – 10 женщин (из них три были первородящими) в латентную фазу I периода неосложненных родов (39–40, в среднем $39,7 \pm 0,2$ недели) в возрасте 25–40, в среднем $30,7 \pm 1,7$ года. 7-я группа – 10 беременных женщин в III триместре с угрозой преждевременных родов (27–35 недель, в среднем $32,2 \pm 0,7$ недели) в возрасте 25–35, в среднем $29,7 \pm 1,0$ года. Отметим, что кровь женщин группы 7 была исследована параллельно в опытах с адреналином и ацетилхолином. Забор крови приходился на момент их поступления в отделение, до назначения соответствующей терапии, которая заключалась в применении токоферол ацетата, папаверина, но-шпы и сульфата магния и проводилась в течение 10 суток. Ни у одной из обследованных угроза преждевременных родов не перешла в преждевременные роды. Отметим, что у этих женщин помимо угрозы преждевременных родов отсутствовали какие-либо другие акушерские осложнения.

Во все группы не включали женщин с группой крови 0, а также имеющих в анамнезе острые и хронические соматические заболевания, а в группы 3, 4 и 5 не включали женщин с акушерской патологией.

Венозную кровь (в объеме 2 мл) помещали в пробирку, содержащую 0,5 мл гепарина (50 Ед на мл раствора Кребса), т. е. разводили в соотношении 4:1. Для исследования адreno- и М-холинореактивности эритроцитов использовали метод В.И. Циркина и соавторов [13], основанный на оценке изменения времени начала агглютинации (ВНА) эритроцитов в изоагглютинирующей сыворотке анти-(А+В) под влиянием соответственно адреналина (10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} или 10^{-6} г/мл раствора Кребса) или ацетилхолина (10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} или 10^{-6} г/мл раствора Кребса). Для проведения реакции агглютинации на плоскость наносили три капли: 1) каплю гепаринизированной крови, 2) каплю раствора Кребса (контроль) или каплю ацетилхолина или адреналина в одной из исследуемых концентраций (опыт) и 3) каплю изоагглютинирующей сыворотки анти-(А+В). Затем смешивали стеклянной палочкой первую и вторую капли, а через 10 секунд к ним примешивали каплю сыворотки, и с этого момента определяли ВНА эритроцитов, т. е. появление ее первых визуальных признаков – «зернышек» агглютината. В контроле (раствор Кребса) ВНА оценивали в секундах, а в опыте – в секундах и процентах к контролю.

В работе использовали адреналина гидрохлорид (Московский эндокринный завод, Россия) и ацетилхолина хлорид («Acros organics», Бельгия). Все разведения веществ готовили в растворе Кребса (рН = 7,4), содержащем: NaCl – 136 мМ; KCl – 4,7 мМ; CaCl₂ – 2,52 мМ; MgCl₂ – 1,2 мМ; KH₂PO₄ – 0,6 мМ; NaHCO₃ – 4,7 мМ; C₆H₁₂O₆ – 11 мМ. Во всех опытах использовали изоагглютинирующую сыворотку анти-(А+В) производства Кировской областной станции переливания крови (титр 1:32).

Результаты исследования подвергнуты статистическому анализу с использованием программы «SPSS 11.5.0». Так как большинство выборок подчиняется нормальному распределению, определяемому по критерию Шапиро–Уилка, в тексте результаты представлены в виде

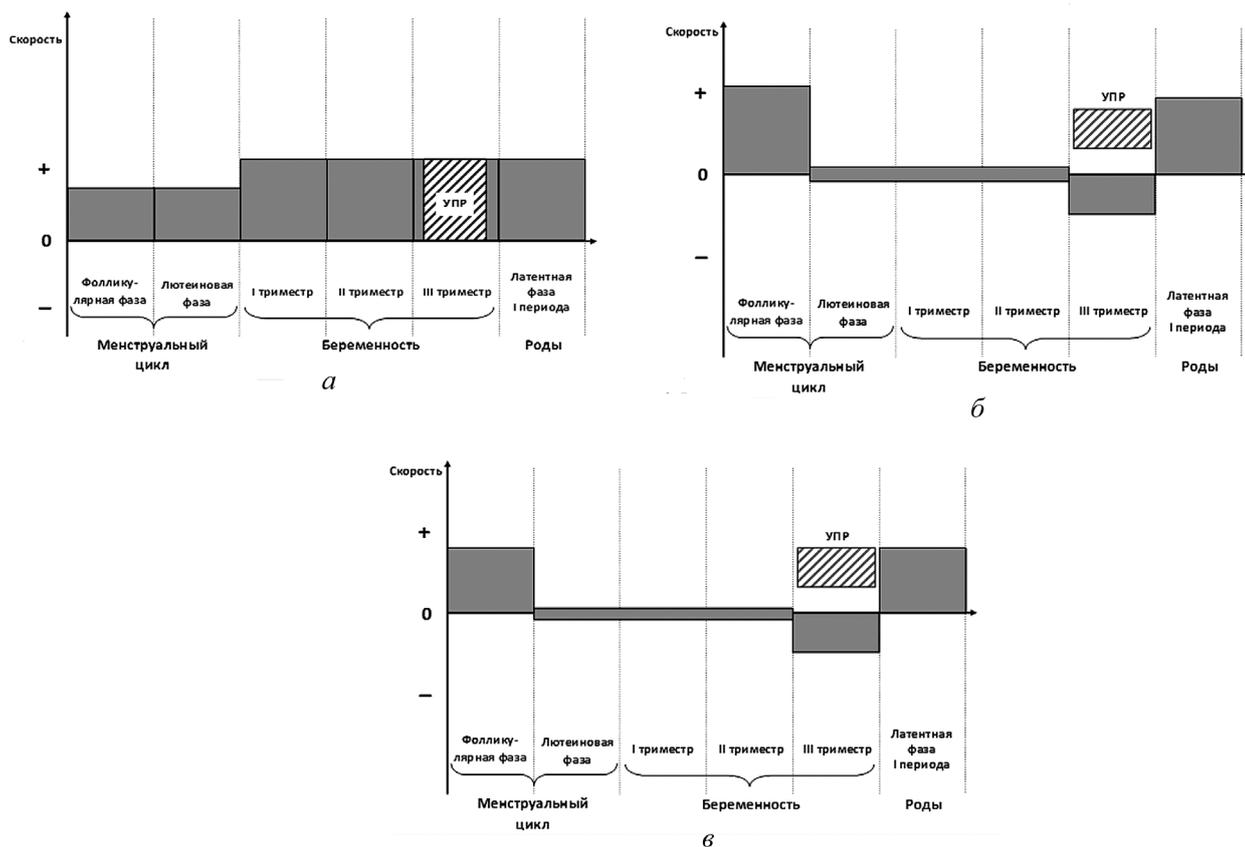
$M \pm m$. В связи с тем, что число наблюдений в каждой из семи групп было равно 10, различия оценивали по критерию Манна–Уитни, считая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Фоновая скорость агглютинации эритроцитов. На основании результатов исследования адрено- и холинореактивности установлено, что ВНА эритроцитов в контроле, т. е. при внесении эритроцитов в изоагглютинирующую сыворотку в присутствии раствора Кребса, у небеременных женщин в фолликулярную фазу менструального цикла имеет значения 17 ± 1 с ($n = 20$), в лютеиновую – 14 ± 1 с ($n = 20$). У женщин в I, II и III триместрах физиологически протекающей беременности (все по $n = 20$) ВНА составило соответственно 13 ± 1 с, 13 ± 1 с и 12 ± 1 с,

а в родах – 11 ± 1 с ($n = 20$). При этом значения ВНА в группе 1 были статистически значимо выше, чем в группах 3, 4, 5 и 6 ($p < 0,05$), а в группе 2 – выше, чем в группах 4, 5 и 6. У женщин в III триместре беременности с угрозой преждевременных родов ВНА эритроцитов на фоне раствора Кребса составило 10 ± 1 с ($n = 10$), что статистически значимо не отличалось от значений ВНА у женщин в III триместре физиологически протекающей беременности и у рожениц.

Таким образом, фоновая скорость агглютинации эритроцитов у женщин, судя по характеру изменения ВНА, не зависит от фазы менструального цикла, возрастает уже в I триместре физиологически протекающей беременности и сохраняется на этом уровне вплоть до родов (см. рисунок, панель А). По-



Изменение скорости агглютинации эритроцитов у женщин: а – фоновая, б – под влиянием адреналина, в – под влиянием ацетилхолина

вышение фоновой скорости агглютинации эритроцитов мы объясняем известным [14] ростом концентрации фибриногена на протяжении беременности и в родах, который увеличивает вероятность межэритроцитарного взаимодействия, а следовательно, скорость агглютинации [9]. При угрозе преждевременных родов фоновая скорость агглютинации, по нашим данным, остается на таком же уровне, что и при физиологически протекающей беременности (см. рисунок, панель А, с. 81).

Влияние адреналина на ВНА эритроцитов. Показано (табл. 1), что у небеременных женщин в фолликулярной фазе цикла (группа 1) адреналин в концентрациях 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл статистически значимо ($p < 0,05$) снижает ВНА эритроцитов соответственно до 86 %, 78 %, 76 %, 72 % и 73 % от контроля. В лютеиновую фазу цикла (группа 2) адреналин ни в одной из исследованных концентраций не влиял на ВНА: оно составило соответственно 104 %, 102 %, 102 %, 105 % и 108 % от контроля

Таблица 1

ВРЕМЯ НАЧАЛА АГГЛЮТИНАЦИИ (ВНА) ЭРИТРОЦИТОВ В ИЗОГЕМАГГЛЮТИНИРУЮЩЕЙ СЫВОРОТКЕ АНТИ-(А+В) В ПРИСУТСТВИИ АДРЕНАЛИНА У ЖЕНЩИН, % к контролю, М±m

Различия между группами	Концентрации адреналина, г/мл				
	10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Группа 1 – небеременные женщины, фолликулярная фаза менструального цикла (n = 10)					
–	86±4*	78±4*	76±4*	72±5*	73±5*
Группа 2 – небеременные женщины, лютеиновая фаза менструального цикла (n = 10)					
–	104±2	102±3	102±2	105±2	108±2
P 2–1	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Группа 3 – беременные женщины, I триместр, 5–12 недель (n = 10)					
–	103±2	99±1	102±2	100±2	99±1
P 3–1	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 3–2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Группа 4 – беременные женщины, II триместр, 14–20 недель (n = 10)					
–	109±2*	103±2	102±1	101±1	101±2
P 4–1	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 4–2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
P 4–3	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Группа 5 – беременные женщины, III триместр, 28–37 недель (n = 10)					
–	107±2*	103±2	106±2*	105±1*	106±2*
P 5–1	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 5–2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
P 5–3	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 5–4	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Группа 6 – роженицы, I период неосложненных родов (n = 10)					
–	77±2*	80±2*	78±1*	77±3*	77±2*
P 6–1	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
P 6–2	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 6–3	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

Окончание табл. 1

Различия между группами	Концентрации адреналина, г/мл				
	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶
Р 6–4	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Р 6–5	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Группа 7 – беременные женщины с УПР, III триместр, 27–35 недель (n = 10)					
–	95±2	95±2	91±2*	86±3*	88±4*
Р 7–1	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05
Р 7–2	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Р 7–3	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Р 7–4	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Р 7–5	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Р 7–6	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

Примечание. * – различие с контролем достоверно (p < 0,05) по критерию Манна–Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами.

(p > 0,05). При этом значения ВНА в лютеиновую фазу были статистически значимо выше (p < 0,05), чем в фолликулярную фазу цикла. Это указывает на то, что у женщин в фолликулярную фазу цикла адреналин повышает скорость агглютинации эритроцитов, а в лютеиновую фазу не влияет на нее, т. е. утрачивает способность повышать скорость агглютинации (см. рисунок, панель Б, с. 81).

Установлено, что у женщин в I триместре физиологически протекающей беременности (группа 3) адреналин во всех исследуемых концентрациях не влияет на ВНА эритроцитов. У женщин во II триместре беременности (группа 4) адреналин в концентрациях 10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ г/мл также влияния не оказывал, а в концентрации 10⁻¹⁰ г/мл статистически значимо увеличивал ВНА до 109 % от контроля. У женщин в III триместре беременности (группа 5) адреналин статистически значимо повышал ВНА эритроцитов в концентрациях 10⁻¹⁰, 10⁻⁸, 10⁻⁷ и 10⁻⁶ г/мл, а в концентрации 10⁻⁹ г/мл не влиял на ВНА. Отметим, что у беременных женщин (группы 3, 4 и 5) значения ВНА на фоне адреналина во всех исследуемых концентрациях были статистически значимо выше, чем у небеременных в фолликулярную фазу цикла (группа 1). Таким образом, адреналин не повышает скорость аг-

глютинации эритроцитов у беременных женщин в I и II триместрах и даже снижает ее в III триместре (см. рисунок, панель Б, с. 81).

Показано, что у женщин в латентную фазу I периода родов (группа 6) адреналин во всех исследуемых концентрациях статистически значимо снижает ВНА эритроцитов. При этом показатели ВНА у женщин группы 6 были статистически значимо ниже, чем у женщин групп 3, 4 и 5, и не отличались от показателей ВНА небеременных женщин в фолликулярную фазу цикла. Следовательно, у рожениц, в отличие от беременных женщин, адреналин повышает скорость агглютинации эритроцитов (см. рисунок, панель Б, с. 81).

Установлено, что у женщин в III триместре беременности с УПР (группа 7) адреналин во всех исследуемых концентрациях статистически значимо снижал ВНА. При этом показатели ВНА женщин с УПР были статистически значимо ниже, чем у женщин при физиологически протекающей беременности (группа 5), но выше, чем у рожениц. Следовательно, у женщин с УПР, в отличие от женщин без УПР, адреналин повышает скорость агглютинации эритроцитов. Однако это повышение не достигает значений, характерных для рожениц (см. рисунок, панель Б, с. 81).

Таким образом, изменение скорости агглютинации эритроцитов под влиянием адреналина зависит от этапа репродуктивного процесса. Так, в фолликулярную фазу цикла адреналин повышает скорость агглютинации, а в лютеиновую фазу и в I и II триместре беременности не изменяет, в III триместре снижает, а в родах повышает ее. В III триместре беременности с УПР адреналин не снижает, а, наоборот, повышает скорость агглютинации эритроцитов, хотя и в меньшей степени, чем у рожениц (см. рисунок, панель Б, с. 81). Выявленные изменения говорят о том, что адренореактивность эритроцитов зависит от этапа репродуктивного процесса и наличия УПР.

Как уже отмечалось выше, повышение скорости агглютинации эритроцитов на фоне адреналина связано с активацией альфа₁-АР, а снижение – с активацией бета₂-АР [7]. С учетом этих данных полагаем, что у женщин в фолликулярную фазу цикла эффективность активации альфа₁-АР в эритроцитах выше, чем эффективность активации бета-АР. В лютеиновую фазу цикла и при беременности (особенно в III триместре) снижается число и эффективность активации альфа₁-АР и возрастает число и эффективность активации бета₂-АР. Поэтому адреналин не только не влияет на скорость агглютинации, но и даже снижает ее. В родах вновь возрастает эффективность активации альфа₁-АР и снижается эффективность активации бета₂-АР. Все это приводит к тому, что адреналин вновь повышает скорость агглютинации эритроцитов. Полагаем, что при УПР вместо доминирования эффективности активации бета₂-АР имеет место доминирование альфа₁-АР. Поэтому у женщин в III триместре беременности с данной акушерской патологией адреналин повышает скорость агглютинации эритроцитов, в отличие от женщин с таким же сроком гестации при физиологическом течении беременности, у которых снижается скорость агглютинации эритроцитов.

Полагаем, что выявленная нами зависимость адренореактивности эритроцитов от этапа репродуктивного процесса обусловлена,

с одной стороны, изменением под влиянием прогестерона и эстрогенов синтеза альфа- и бета-АР эритроцитов в процессе эритропоэза, а с другой – изменением содержания эндогенных модуляторов АР, в т. ч. эндогенного сенсibilизатора бета-АР (ЭСБАР) и сенсibilизатора альфа-АР (ЭСААР). Наиболее вероятно, что в лютеиновую фазу цикла и при беременности повышается синтез бета₂-АР эритроцитов и одновременно возрастает продукция ЭСБАР. Это обстоятельство и является причиной изменений адренореактивности в лютеиновую фазу цикла и при беременности. Накануне родов прогестерон утрачивает свою способность активировать прогестероновые рецепторы типа PR-B [15], в связи с чем при синтезе эритроцитов доминирует экспрессия альфа₁-АР, а в крови возрастает содержание ЭСААР. Однако, с учетом продолжительности жизни эритроцитов в кровяном русле, мы полагаем, что главным фактором, определяющим адренореактивность эритроцитов крови, является уровень эндогенных модуляторов, в т. ч. ЭСБАР и ЭСААР. Данная концепция частично подтверждается результатами исследования содержания эндогенных модуляторов АР в крови [4; 11, с. 56].

Влияние ацетилхолина на ВНА эритроцитов. Показано (табл. 2), что у небеременных женщин в фолликулярной фазе цикла (группа 1) ацетилхолин во всех исследуемых концентрациях статистически значимо снижает ВНА эритроцитов. В лютеиновую фазу цикла (группа 2) ацетилхолин ни в одной из исследованных концентраций не влиял на ВНА. Значения ВНА на фоне адреналина в фолликулярную фазу цикла были статистически значимо ниже, чем в лютеиновую. Это означает, что у женщин в фолликулярную фазу цикла ацетилхолин повышает скорость агглютинации эритроцитов, а в лютеиновую фазу не влияет на нее (см. рисунок, панель В, с. 81).

Установлено, что у женщин в I триместре физиологически протекающей беременности (группа 3) ацетилхолин в концентрациях 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл не влияет на ВНА

эритроцитов. У женщин во II триместре беременности (группа 4) ацетилхолин в концентрациях 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} г/мл не влиял на ВНА, в концентрации 10^{-10} г/мл он статистически значимо снижал ВНА. У женщин в III триместре беременности (группа 5) ацетилхолин в концентрациях 10^{-10} и 10^{-8} г/мл не влиял на ВНА эритроцитов, а в концентрациях 10^{-9} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл статистически значимо повышал его. Значения ВНА эритроцитов женщин в I, II и III триместре физиологически протекающей беременности (группы 3, 4 и 5) на фоне ацетилхолина были статистически значимо выше, чем у небеременных женщин в фолликулярную фазу цикла (группа 1). Таким образом, при беременности ацетилхолин не повышает скорость

агглютинации эритроцитов, а даже снижает ее в III триместре (см. рисунок, панель В, с. 81).

Показано, что у женщин в латентную фазу I периода срочных родов (группа 6) ацетилхолин в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл статистически значимо снижает ВНА эритроцитов, а в концентрациях 10^{-10} и 10^{-9} г/мл не влияет на него. Как правило, значения ВНА у женщин группы 6 были ниже, чем у женщин группы 3 (для ацетилхолина в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл), группы 4 (10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл) и группы 5 (10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл). Следовательно, у рожениц, в отличие от беременных женщин, адреналин повышает скорость агглютинации эритроцитов (см. рисунок, панель В, с. 81).

Таблица 2

ВРЕМЯ НАЧАЛА АГГЛЮТИНАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ (ВНА) В ИЗОГЕМАГГЛЮТИНИРУЮЩЕЙ СЫВОРОТКЕ АНТА-(А+В) В ПРИСУТСТВИИ АЦЕТИЛХОЛИНА У ЖЕНЩИН, % к контролю, М±m

Различия между группами	Концентрации ацетилхолина, г/мл				
	10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Группа 1 – небеременные женщины, фолликулярная фаза менструального цикла (n = 10)					
–	73±4*	71±5*	78±5*	72±4*	76±6*
Группа 2 – небеременные женщины, лютеиновая фаза менструального цикла (n = 10)					
–	97±3	102±2	101±5	102±4	103±4
P 2–1	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Группа 3 – беременные женщины I триместр, 4–12 недель (n = 10)					
–	100±2	99±2	100±2	99±3	99±2
P 3–1	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 3–2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Группа 4 – беременные женщины II триместр, 14–21 недель (n = 10)					
–	91±6*	97±16	100±12	105±13	103±11
P 4–1	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05
P 4–2	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
P 4–3	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05
Группа 5 – беременные женщины III триместр, 29–36 недель (n = 10)					
–	105±3	107±5*	105±3	106±4*	109±4*
P 5–1	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 5–2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
P 5–3	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
P 5–4	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Различия между группами	Концентрации ацетилхолина, г/мл				
	10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Группа 6 – роженицы, I период неосложненных родов (n = 10)					
–	100±1	97±2	88±2*	81±3*	70±3*
P 6–1	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
P 6–2	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 6–3	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 6–4	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 6–5	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Группа 7 – беременные женщины с УПР, III триместр, 27–35 недель (n = 10)					
–	99±1	95±3	88±2*	82±3*	78±2*
P 7–1	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
P 7–2	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 7–3	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 7–4	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 7–5	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
P 7–6	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05

Примечание. * – различие с контролем достоверно (p < 0,05) по критерию Манна–Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами.

Установлено, что у женщин с УПР в III триместре беременности (группа 7) ацетилхолин в концентрациях 10^{-10} и 10^{-9} г/мл не влиял на ВНА эритроцитов, а в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл статистически значимо снижал его. Отметим, что показатели ВНА на фоне ацетилхолина в концентрациях 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл у женщин группы 7 были статистически значимо ниже, чем у женщин группы 5, но в концентрации 10^{-6} г/мл выше, чем у женщин группы 6. Таким образом, при УПР ацетилхолин не снижает скорость агглютинации эритроцитов, как это имеет место у женщин с физиологическим течением беременности, а наоборот, как у рожениц, повышает ее (см. рисунок, панель В, с. 81).

Таким образом, в фолликулярную фазу цикла ацетилхолин повышает скорость агглютинации, в лютеиновую фазу и в I и II триместре беременности не изменяет, в III триместре сни-

жает, а в родах повышает ее. В III триместре беременности с угрозой преждевременных родов адреналин повышает скорость агглютинации эритроцитов (см. рисунок, панель В, с. 81).

Как уже отмечалось выше, повышение скорости агглютинации эритроцитов под влиянием ацетилхолина связано с активацией M_1 - и M_3 -ХР [6]. С учетом этих данных полагаем, что у женщин в фолликулярную фазу цикла, как и у мужчин, в эритроцитах доминирует число и эффективность активации M_1 - и M_3 -ХР, поэтому у них ацетилхолин повышает скорость агглютинации эритроцитов. В лютеиновую фазу цикла и при беременности (особенно в III триместре) снижается число и эффективность активации M_1 - и M_3 -ХР (вопрос об изменении числа и эффективности активации M_2 - и M_4 -ХР остается открытым). Поэтому ацетилхолин не только не влияет на скорость агглютинации, но и даже снижает ее (возможно, за счет ак-

тивации M_2 - и/или M_4 -ХР). В родах возрастает эффективность активации M_1 - и M_3 -ХР. Все это приводит к тому, что ацетилхолин вновь повышает скорость агглютинации эритроцитов. Полагаем, что при УПР имеет место доминирование эффективности активации M_1 - и M_3 -ХР. Поэтому у женщин с этой патологией ацетилхолин повышает скорость агглютинации эритроцитов, а не снижает ее, как это характерно для женщин без УПР.

Полагаем, что выявленная нами зависимость М-холинореактивности эритроцитов от этапа репродуктивного процесса и наличия УПР обусловлена с одной стороны изменением под влиянием прогестерона и эстрогенов синтеза M_1 - и M_3 -ХР эритроцитов в процессе эритропоэза, а с другой стороны, изменением содержания эндогенных модуляторов М-ХР, в т. ч. эндогенного сенсibilизатора (ЭСМХР) и блокатора М-ХР (ЭБМХР), наличие которых установлено рядом исследователей [5; 8; 11, с. 115]. Наиболее вероятно, что в лютеиновую фазу цикла и при беременности снижается синтез M_1 - и M_3 -ХР эритроцитов и одновременно возрастает продукция ЭБМХР (который по эффекту подобен атропину). Это обстоятельство и является причиной изменений М-холинореактивности эритроцитов в лютеиновую фазу цикла и при беременности. Предполагаем, что накануне родов вследствие снижения эффективности воздействия прогестерона снижается содержание ЭБМХР и/или возрастает содержание ЭСМХР. Это и приводит к тому, что ацетилхолин снижает ВНА. Очевидно, что изменения синтеза M_1 - и M_3 -ХР не могут отражаться на М-холинореактивности эритроцитов вследствие их большой продолжительности жизни в кровяном русле.

Заключение. Таким образом, адрено- и холинореактивность эритроцитов изменяется на различных этапах репродуктивного процесса и при УПР. Очевидно, что это связано с изменением уровня половых гормонов. По этой причине можно утверждать, что адрено- и холинореактивность эритроцитов, оцениваемая по изменению скорости агглютинации эритроци-

тов под влиянием адреналина и ацетилхолина, коррелирует с изменением адрено- и холинореактивности миомерия и, вероятно, может служить индикатором адрено- и холинореактивности миомерия. Действительно, в опытах с изолированным миомерием беременных женщин нами установлено, что адреналин угнетает сократительную активность миомерия, т. е. он становится рефрактерным к адреналину. У рожениц адреналин повышает сократительную активность миомерия, а ацетилхолин не влияет на нее. Все эти изменения, которые в основном коррелируют с изменениями адрено- и холинореактивности эритроцитов, за исключением М-холинореактивности эритроцитов рожениц, обусловлены влиянием половых гормонов на экспрессию АР и ХР как в миоцитах матки, так и в клетках-предшественниках эритроцитов. Не исключено, что восстановление М-холинореактивности эритроцитов у рожениц обусловлено повышением содержания в крови ЭСМХР, что косвенно подтверждается изменением variability сердечного ритма накануне родов и в родах [12].

Данные, полученные нами при исследовании адрено- и холинореактивности эритроцитов женщин с УПР свидетельствуют о снижении эффективности воздействия прогестерона на экспрессию АР и ХР в миоцитах матки и в клетках других органов, а также продукции эндогенных сенсibilизаторов и блокаторов АР и ХР. Поэтому считаем, что исследование адрено- и холинореактивности эритроцитов беременных женщин может быть информативным для оценки состояния бета-АРИМ и других механизмов, участвующих в регуляции сократительной деятельности матки и регуляции состояния шейки матки.

Выводы:

1. Фоновая скорость агглютинации эритроцитов женщин не меняется на протяжении менструального цикла, но возрастает уже в I триместре физиологически протекающей беременности и сохраняется, в т. ч. при угрозе преждевременных родов, на этом уровне вплоть до родов.

2. Адрено- и холинореактивность эритроцитов женщин зависит от этапа репродуктивного процесса и наличия угрозы преждевременных родов, что отражает изменение числа и эффективности активации различных популяций адрено- и холинорецепторов эритроцитов: а) адреналин и ацетилхолин повышают скорость агглютинации эритроцитов небеременных женщин в фолликулярную фазу менстру-

ального цикла, не изменяют ее у небеременных женщин в лютеиновую фазу и у женщин в I и II триместре беременности, снижают у женщин в III триместре беременности и повышают ее у рожениц; б) у женщин в III триместре беременности с угрозой преждевременных родов, в отличие от женщин с физиологическим течением беременности, адреналин и ацетилхолин повышают скорость агглютинации.

Список литературы

1. *Абрамченко В.В.* Фармакотерапия преждевременных родов. СПб., 2006. 446 с.
2. Адренореактивность и осмотическая резистентность эритроцитов женщин при физиологически протекающей беременности и при наличии угрозы преждевременных родов / А.В. Крысова, В.И. Циркин, С.В. Хлыбова и др. // Вятский мед. вест. 2012. № 1. С. 19–26.
3. Акушерство: нац. рук. / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. М., 2009. 1200 с.
4. Альфа-адреномодулирующая активность сыворотки крови небеременных и беременных женщин / Е.О. Самоделкина, В.И. Циркин, С.В. Хлыбова и др. // Вестн. НГУ. Сер.: Биология, клиническая медицина. 2010. № 8(3). С. 52–58.
5. Альфа-адреномодулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии / Н.Л. Демина, В.И. Циркин, Е.И. Тарловская, А.А. Костяев // Рос. кардиол. журн. 2008. № 1(69). С. 65–70.
6. *Володченко А.И.* Механизм влияния ацетилхолина на время начала агглютинации эритроцитов человека // Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике: материалы XI Всерос. молодеж. науч. конф. Ин-та физиологии Коми науч. центра УрО РАН, 24–27 апр. 2012 г. Сыктывкар, 2012. С. 58–61.
7. *Володченко А.И., Циркин В.И., Костяев А.А.* Механизм влияния адреналина на скорость агглютинации эритроцитов человека // Ярослав. пед. вестн. 2012. Т. 2, № 3. С. 80–85.
8. Изменение β -адрено- и М-холиномодулирующей активности сыворотки крови и мочи при бронхиальной астме / В.И. Циркин, Т.Н. Кононова, Е.Н. Сизова и др. // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 3. С. 137–140.
9. *Корнеева Н.В., Алиев О.И., Васильев А.С.* Динамика гемореологических показателей при физиологической беременности // Бюл. СО РАМН. 2002. № 1, Т. 103. С. 13–15.
10. Метод оценки адренореактивности организма (β -АРМ) у беременных для прогнозирования течения родов / Л.В. Адамян, Т.Ю. Смольникова, И.Г. Длусская и др. // Проблемы репродукции. 2006. № 1. С. 91–97.
11. *Сизова Е.Н., Циркин В.И.* Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов бета-адрено- и М-холинореактивности. Киров, 2006. 183 с.
12. Состояние вегетативной нервной системы у женщин накануне срочных родов, в латентной фазе родов и в послеродовом периоде и характер родовой деятельности / С.Л. Дмитриева, С.В. Хлыбова, Г.Н. Ходырев, В.И. Циркин // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012. № 2. С. 12–17.
13. Оценка адренореактивности эритроцитов, основанная на способности адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов / В.И. Циркин, М.А. Громова, Д.А. Колчина и др. // Фундамент. исслед. 2008. № 7. С. 59–60.
14. *Açmaz G., Tayyar A., Tayyar M.* Assessment of the Role of Fibrinogen in Preeclampsia // Erciyes Med. J. 2008. Vol. 30, № 3. P. 138–143.
15. *Mesiano S., Welsh T.* Steroid Hormone Control of Myometrial Contractility and Parturition // Semin. Cell Dev. Biol. 2007. Vol. 18, № 3. P. 321–331.

References

1. Abramchenko V.V. *Farmakoterapiya prezhdevremennykh rodov* [Pharmacotherapy of Preterm Labour]. St. Petersburg, 2006. 446 p.
2. Krysova A.V., Tsirkin V.I., Khlybova S.V., et al. Adrenoreaktivnost' i osmoticheskaya rezistentnost' eritrotsitov zhenshchin pri fiziologicheskii protokayushchey beremennosti i pri nalichii ugrozy prezhdevremennykh rodov

[Adrenoreactivity and Osmotic Resistance of Erythrocytes at Normal Pregnancy and Threatened Preterm Labour]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2012, no. 1, pp. 19–26.

3. Aylamazyan K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savel'eva G.M. *Akusherstvo* [Obstetrics]. 2009. 1200 p.

4. Samodelkina E.O., Tsirkin V.I., Khlybova S.V., et al. Al'fa-adrenomoduliruyushchaya aktivnost' syvorotki krovi neberemennykh i beremennykh zhenshchin [Alpha-Adrenomodulatory Activity of Serum Blood of Nonpregnant and Pregnant Women]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 2010, no. 8 (3), pp. 52–58.

5. Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kostyaev A.A. Al'fa-adrenomoduliruyushchaya aktivnost' syvorotki krovi pri arterial'noy gipertenzii [Serum Alpha-Adrenomodulating Activity in Arterial Hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2008, no. 1(69), pp. 65–70.

6. Volodchenko A.I. Mekhanizm vliyaniya atsetilkholina na vremya nachala agglyutinatsii eritrotsitov cheloveka [Mechanism of Acetylcholine Effect on the Start Time of Human Erythrocytes Agglutination]. *Fiziologiya cheloveka i zhivotnykh: ot eksperimenta k klinicheskoy praktike: materialy XI Vseros. molodezh. nauch. konf. In-ta fiziologii Komi nauch. tsentra UrO RAN* [Human and Animal Physiology: From Experiment to Clinical Practice: Proc. 11th All-Russian Youth Sci. Conf. of the Institute of Physiology, Komi SC UB RAS]. 24–27 April 2012. Syktyvkar, 2012, pp. 58–61.

7. Volodchenko A.I., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. Mekhanizm vliyaniya adrenalina na skorost' agglyutinatsii eritrotsitov cheloveka [The Mechanism of Adrenaline Influence on Speed of Agglutination of the Person's Erythrocytes]. *Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 80–85.

8. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., et al. Izmenenie β -adreno- i M-kholinomoduliruyushchey aktivnosti syvorotki krovi i mochi pri bronkhial'noy astme [Changes in the β -adrenergic and M-cholinergic Modulating Activities of the Blood Serum and Urine in Bronchial Asthma]. *Fiziologiya cheloveka*, 2008, vol. 34, no. 3, pp. 137–140.

9. Korneeva N.V., Aliev O.I., Vasil'ev A.S. Dinamika gemoreologicheskikh pokazateley pri fiziologicheskoy beremennosti [Dynamics of Hemorheological Parameters in Normal Pregnancy]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, 2002, no. 1, vol. 103, pp. 13–15.

10. Adamyan L.V., Smol'nikova T.Yu., Dlusskaya I.G., et al. Metod otsenki adrenoreaktivnosti organizma (β -ARM) u beremennykh dlya prognozirovaniya techeniya rodov [Method of Estimating Body's Adrenoreactivity (β -APM) in Pregnant Women to Predict the Course of Labour]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*, 2006, no. 1, pp. 91–97.

11. Sizova E.N., Tsirkin V.I. *Fiziologicheskaya kharakteristika endogennykh modulyatorov beta-adreno- i M-kholinoreaktivnosti* [Physiological Characteristics of Endogenous Modulators of Beta-Adrenergic- and M-Cholinergic Reactivity]. Kirov, 2006. 183 p.

12. Dmitrieva S.L., Khlybova S.V., Khodyrev G.N., Tsirkin V.I. Sostoyanie vegetativnoy nervnoy sistemy u zhenshchin nakanune srochnykh rodov, v latentnoy faze rodov i v poslerodovom periode i kharakter rodovoy deyatel'nosti [The Autonomic Nervous System in Women Before Term Labor, in the Latent Phase of Labor, and in the Postpartum Period and the Pattern of Birth Activity]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2012, no. 2, pp. 12–17.

13. Tsirkin V.I., Gromova M.A., Kolchina D.A., et al. Otsenka adrenoreaktivnosti eritrotsitov, osnovannaya na sposobnosti adrenalina povyshat' skorost' agglyutinatsii eritrotsitov [Evaluation of Erythrocytes Adrenergic Reactivity Based on Adrenalin's Ability to Increase the Rate of Erythrocyte Agglutination]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2008, no. 7, pp. 59–60.

14. Açmaz G., Tayyar A., Tayyar M. Assessment of the Role of Fibrinogen in Preeclampsia. *Erciyes Med. J.*, 2008, vol. 30, no. 3, pp. 138–143.

15. Mesiano S., Welsh T. Steroid Hormone Control of Myometrial Contractility and Parturition. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2007, vol. 18, no. 3, pp. 321–331.

Tsirkin Viktor Ivanovich

Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Volodchenko Anna Ivanovna

Postgraduate Student, Vyatka State Humanities University (Kirov, Russia)

Khlybova Svetlana Vyacheslavovna

Institute for Postgraduate Education, Kirov State Medical Academy (Kirov, Russia)

Dmitrieva Svetlana Leonidovna

Kirov Regional Clinical Perinatal Centre (Kirov, Russia)

Bratukhina Olga Anatolyevna

Kirov Regional Clinical Perinatal Centre (Kirov, Russia)

ADRENO- AND M-CHOLINERGIC REACTIVITY OF ERYTHROCYTES IN WOMEN THROUGHOUT THEIR REPRODUCTIVE PROCESS

The paper studied adreno- and M-cholinergic reactivity of erythrocytes in non-pregnant women, those with normal pregnancy and labour and women with the threat of preterm labour (TPL). We determined the start time of erythrocyte agglutination (STEА) in women with A, B or AB blood types in isohemagglutinating serum of anti-(A+B) and changes in STEА under the influence of adrenaline (10^{-10} - 10^{-6} g/ml) and acetylcholine (10^{-10} - 10^{-6} g/ml). We found that adrenaline and acetylcholine increase the rate of erythrocyte agglutination in women during the follicular phase of the cycle, have no effect on it during the luteal phase and in women in their 1st and 2nd trimesters of pregnancy, reduce it during the 3rd trimester, and increase it in parturient women and those with TPL. Adreno- and M-cholinergic reactivity of erythrocytes in women depends on the stage of their reproductive process and existence of TPL, which reflects the changes in the number and efficiency of activating various populations of erythrocyte adrenergic and cholinergic receptors.

Keywords: *M-cholinergic reactivity of erythrocytes, adrenocholenergic reactivity of erythrocytes, erythrocyte agglutination rate, pregnant women, adrenergic receptors, cholinergic receptors.*

Контактная информация:

Циркин Виктор Иванович

адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

e-mail: tsirkin@list.ru

Володченко Анна Ивановна

адрес: 610002, г. Владимир, ул. Фейдина, д. 35а;

e-mail: strelnikovaai@mail.ru

Хлыбова Светлана Вячеславовна

адрес: 610048, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112;

e-mail: svekhlybova@yandex.ru

Дмитриева Светлана Леонидовна

адрес: 610048, г. Киров, ул. Московская, д. 163;

e-mail: swdmitr09@yandex.ru

Братухина Ольга Анатольевна

адрес: 610048, г. Киров, ул. Московская, д. 163;

e-mail: tsirkin@list.ru

Рецензент – Бебякова Н.А., доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии Северного государственного медицинского университета