

А.И. Володченко¹, В.И. Циркин², С.В. Хлыбова³, С.Л. Дмитриева⁴
**АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ, ОПРЕДЕЛЯЕМАЯ ПО ИХ
АДРЕНОЗАВИСИМОЙ АГГЛЮТИНАЦИИ, У ЖЕНЩИН НА
РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ РЕПРОДУКТИВНОГО ПРОЦЕССА**

¹*Вятский государственный гуманитарный университет*

²*Казанский государственный медицинский университет*

³*Кировская государственная медицинская академия*

⁴*Кировский областной клинический перинатальный центр*

A.I. Volodchenko¹, V.I. Tsirkin², S.V. Khlybova³, S.L. Dmitrieva⁴
**ADRENOREACTIVITY OF WOMAN ERYTHROCYTES AT VARIOUS
STAGES OF THE REPRODUCTIVE PROCESS DEFINED BY THEIR
ADRENALINE-DEPENDENT AGGLUTINATION**

¹*Vyatka State University of Humanities*

²*Kazan State Medical University*

³*Kirov State Medical Academy*

⁴*Kirov regional clinical perinatal center*

Определяли время начала агглютинации (ВНА) эритроцитов женщин, имеющих II, III или IV группу крови, в изогемагглютинирующей сыворотке I группы и изменение ВНА под влиянием адреналина (10^{-10} – 10^{-6} г/мл). Установлено, что ВНА, а следовательно, скорость агглютинации эритроцитов, зависит от этапа репродуктивного процесса и это объясняется изменением числа и эффективности активации альфа₁- и бета₂-адренорецепторов. Данная методика может быть информативна при оценке состояния бета-адренорецепторного ингибирующего механизма, прогнозирования срока наступления родов и диагностики акушерских патологий.

Ключевые слова: эритроциты, агглютинация, беременность, адренорецепторы.

The time of the hemagglutination beginning (TBEA) at women with II, III or IV blood group in izohemagglutinated serum group I and TBEA's change under the influence of adrenaline (10^{-10} – 10^{-6} g/ml) was determined. It was found that TBEA, and therefore, hemagglutination's rate cells depends on the stage of the reproductive process, and this is due to the changes in the number and efficiency of the alpha₁- and beta₂-adrenergic receptors' activation. This method can be informative in the assessment of beta-adrenoreceptor myometrium-inhibiting mechanism, in predicting onset of labor and diagnosis of obstetric pathologies.

Key words: erythrocytes, agglutination, pregnancy, adrenergic receptors.

Считается, что в регуляции сократительной деятельности матки и

развитии акушерской патологии большую роль играет бета-адренорецепторный ингибирующий механизм или бета-АРИМ, формирующийся под влиянием прогестерона [4, 10, 14]. Во время беременности за счет повышения числа бета-адренорецепторов (бета-АР) в миоцитах матки, а также в результате повышения содержания в крови и околоплодных водах эндогенного сенсibilизатора бета-адренорецепторов (ЭСБАР) возрастает способность эндогенных агонистов бета-АР тормозить сократительную деятельность матки (СДМ) [10, 14]. Перед родами в результате уменьшения эффективности активации бета-АР степень ингибирующего влияния бета-АРИМ на миоциты матки снижается, что индуцирует родовую деятельность. Предполагается, что нарушение функционирования бета-АРИМ может приводить к развитию преждевременных родов, слабости родовой деятельности и других акушерских осложнений [10, 14]. Поэтому в акушерской практике возникает потребность в определении состояния бета-АРИМ, в том числе бета-адренореактивности миометрия. Ранее было предложено оценивать ее по партусистеновому тесту, т.е. по изменению СДМ при внутривенном введении бета-адреномиметика партусистена [7], а позже — по бета-адренореактивности эритроцитов беременных женщин [1, 3, 5, 6, 12], в частности, по степени изменения под влиянием адренергических средств скорости оседания эритроцитов (СОЭ), т.е. по адренозависимой СОЭ [3, 6], по степени изменения осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ), т.е. по адренозависимой ОРЭ [1, 5, 6] и по изменению индуцированной алциановым голубым агрегации эритроцитов (АЭ), т.е. по адренозависимой АЭ [12].

Так, при исследовании бета-адренозависимой-СОЭ показано, что при неосложненном течении беременности наряду с ростом СОЭ изменяется бета-адренозависимая СОЭ, т.е. степень снижения СОЭ при добавлении в среду адреналина, пропранолола, партусистена, гексопреналина и других адренергических средств [3, 6]. Авторы пришли к заключению, что при неосложненном течении беременности существенно возрастает бета-адренореактивность (или эффективность активации бета-АР) эритроцитов, а при угрозе преждевременных родов [3, 6] или накануне срочных родов [3] она снижается. Авторы полагают, что подобным образом изменяется и бета-адренореактивность миометрия. Вопрос о том, почему безъядерный эритроцит может отражать изменение адренореактивности миометрия, в этих исследованиях не изучался. Но высказано мнение [3], что изменение адренореактивности обусловлено тем, что в эритроциты встраиваются циркулирующие в крови адренорецепторы, источником которых является миометрий. Однако до настоящего времени наличие растворимых форм АР не установлено.

При исследовании адренозависимой ОРЭ было подтверждено [5, 6], что при физиологически протекающей беременности повышается бета₂-адренореактивность эритроцитов, т.е. возрастает эффективность активации бета₂-АР, а накануне срочных родов и при угрозе преждевременных родов она снижается [5], хотя, по данным Николаевой И.С. [6], при угрозе преждевременных родов она не меняется. По мнению Крысовой А.В. и соавт. [5], динамика адренореактивности эритроцитов при беременности и в родах

обусловлена изменением содержания в крови ЭСБАР (повышением при беременности и снижением накануне срочных родов), а также ЭСБАР способностью встраиваться в мембрану эритроцитов и тем самым изменять эффективность активации бета-АР. Недавно методом адренозависимой ОРЭ было показано [6], что милдронат (триметилгидрозиния пропионат), являющийся, как известно [11], аналогом ЭСБАР, повышает в условиях *in vitro* эффективность активации бета-АР эритроцитов адреналином или гексопреналином.

Однако все указанные методы оценки состояния бета-АРИМ, в том числе основанные на определении адренореактивности эритроцитов, до настоящего времени не нашли широкого применения в клинической практике. В то же время мы поддерживаем представление ряда авторов [3, 5, 6] о том, что благодаря наличию в эритроцитах альфа- и бета-АР [16], эти клетки крови могут быть тем объектом исследования, который позволяет определять эффективность активации адренорецепторов, в том числе локализованных в миометрии. Поводом для такой уверенности являются результаты, полученные нами при оценке адренореактивности эритроцитов по степени изменения под влиянием адреналина скорости агглютинации эритроцитов в изогемагглютинирующей сыворотке $0_{\alpha\beta}(I)$ группы у женщин с II, III или IV группами крови. Этот метод был предложен еще в 2008 году, но до настоящего времени он не применялся для оценки адренореактивности эритроцитов женщин, находящихся на различных этапах репродуктивного процесса. В опытах с эритроцитами мужчин нами [2] была подтверждена способность адреналина изменять скорость их агглютинации, и показано, что ее повышение связано с активацией альфа₁-АР, а снижение — с активацией бета₂-АР. В частности, показано, что при связывании адреналина с альфа₁-АР активируются циклооксигеназа, фосфолипаза A_2 и кальмодулин, повышается вход Ca^{2+} в эритроцит и компенсаторный выход K^+ (Гардош-эффект). Это, вероятно, снижает дзета-потенциал эритроцитов, что способствует их сближению и повышению скорости их агглютинации [2].

В данной работе мы поставили перед собой цель — оценить по изменению скорости агглютинации под влиянием адреналина адренореактивность эритроцитов у небеременных женщин, находящихся в фолликулярной или лютеиновой фазах цикла, и у женщин с неосложненным течением беременности (I, II и III триместры) и родов (латентная фаза I периода).

Материалы и методы

Исследовали гепаринизированную венозную кровь, которую получали путем смешивания с гепарином в соотношении 4:1, т. е. 1 мл крови смешивали с 0,25 мл раствора гепарина (50 Ед/мл раствора Кребса). Кровь была получена с личного устного согласия у 60 женщин, в том числе у 10 небеременных в фолликулярную фазу цикла (3–12 день, в среднем $6,6 \pm 0,9$; группа 1), у 10 небеременных в лютеиновую фазу (16–27 день, в среднем $21,2 \pm 1,1$; группа 2), у 10 беременных в I триместре (5–12, в среднем $8,1 \pm 0,8$ нед.; группа 3), у 10

женщин во II триместре (14–20, в среднем $17,4 \pm 0,5$ нед.; группа 4), у 10 женщин в III триместре (28–37, в среднем $30,2 \pm 1,0$ нед.; группа 5) физиологически протекающей беременности и 10 рожениц (39–40, в среднем $39,6 \pm 0,2$ нед.; группа 6). В исследование не включали женщин, имеющих $0_{\alpha\beta}(I)$ группу крови по системе АВ0. Адренореактивность эритроцитов определяли по методике Циркина В.И. и соавт. [13], т. е. по изменению времени начала их агглютинации в изогемагглютинирующей сыворотке $0_{\alpha\beta}(I)$ группы под влиянием адреналина в концентрациях 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} или 10^{-6} г/мл раствора Кребса. Для проведения агглютинации на плоскость наносили 3 капли: 1) каплю гепаринизированной крови, 2) каплю раствора Кребса (контроль) или каплю адреналина в одной из исследуемых концентраций (опыт) и 3) каплю изогемагглютинирующей сыворотки $0_{\alpha\beta}(I)$ группы. Затем смешивали стеклянной палочкой первую и вторую капли, а через 10 секунд к ним примешивали каплю сыворотки и с этого момента определяли время начала агглютинации (ВНА, в с) эритроцитов по появлению ее первых визуальных признаков — «зернышек» агглютината. ВНА опыта выражали в процентах к контролю.

В работе использовали изогемагглютинирующую сыворотку группы $0_{\alpha\beta}(I)$, произведенную на Кировской областной станции переливания крови (титр 1:32), а также адреналин гидрохлорид (Московский эндокринный завод, Россия). Раствор Кребса (рН = 7,4) содержал (мМ): NaCl — 136, KCl — 4,7, CaCl₂ — 2,52, MgCl₂ — 1,2, KH₂PO₄ — 0,6, NaHCO₃ — 4,7, C₆H₁₂O₆ — 11.

Результаты исследования подвергнуты статистическому анализу с использованием программы SPSS 11.5.0 и BioStat 2009 Professional. 5.8.4. (в тексте они представлены в виде $M \pm m$, так как большинство выборок подчиняется нормальному распределению, определяемому по критерию Шапиро-Уилка). Учитывая небольшой объем выборок, различия между группами оценивали по критерию Мана-Уитни, считая их статистически значимыми при $p < 0,05$. Зависимость эффекта адреналина от его концентрации оценивали по критерию ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Установлено (рис. 1), что ВНА эритроцитов в контроле, т.е. при внесении эритроцитов в изогемагглютинирующую сыворотку в присутствии раствора Кребса, у женщин в фолликулярную фазу цикла (группа 1) составило 18 ± 2 с, а в лютеиновую фазу (группа 2) — 15 ± 1 с (различия между ними статистически незначимы, $p > 0,05$). Это позволяет заключить, что у женщин скорость фоновой агглютинации эритроцитов не зависит от фазы менструального цикла. У женщин в I, II и III триместрах (группы 3, 4 и 5) ВНА составило соответственно 13 ± 1 с, 13 ± 2 с и 12 ± 2 с. При этом различия с небеременными женщинами (группы 1 и 2) и между собой статистически незначимы ($p > 0,05$). В родах (группа 6) ВНА составило 11 ± 1 с, что статистически значимо ниже, чем в группе 1 ($p < 0,01$) или в группе 2 ($p < 0,05$). Таким образом, при физиологическом течении беременности скорость фоновой агглютинации существенно не меняется, но возрастает (в сравнении с небеременными) в

родах.

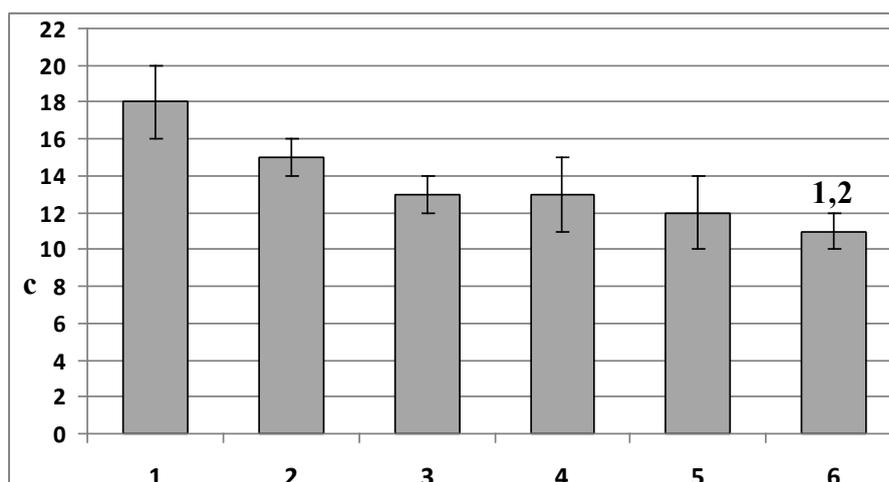


Рис. 1. Время начала агглютинации (с) эритроцитов небеременных и беременных женщин и рожениц в изогемагглютинирующей сыворотке $0\alpha\beta$ (I) группы крови в присутствии раствора Кребса. 1, 2 — небеременные женщины в фолликулярную (1) и лютеиновую (2) фазу менструального цикла, 3, 4, 5 — беременные женщины в I триместре беременности (3), во II триместре (4), в III триместре беременности (5), 6 — в латентную фазу I периода срочных родов. ^{1,2} — различия с группами 1 и 2 статистически значимы по критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Показано (рис. 2, панель А), что у 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 ($p < 0,01$) и дозозависимо, судя по значению коэффициента Спирмена ($-0,338$; $p < 0,05$), снижает ВНА эритроцитов до 86–72% от контроля. В лютеиновую фазу цикла (группа 2; рис. 2., панель Б) адреналин ни в одной из исследованных концентраций (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) не влиял на ВНА — все изменения, вызываемые адреналином (102–108% от контроля), были статистически незначимы ($p > 0,05$). Отметим, что значения ВНА на фоне адреналина в фолликулярную фазу цикла были статистически значимо ниже ($p < 0,01$), чем у женщин группы 2, т. е. в лютеиновую фазу цикла. Так, при действии адреналина в концентрации 10^{-10} ВНА в группе 1 составило $86 \pm 4\%$, а в группе 2 — $104 \pm 2\%$ от контроля. Таким образом, впервые показано, что, судя по изменению значений ВНА, способность адреналина изменять скорость агглютинации эритроцитов зависит от фазы цикла — в фолликулярную фазу адреналин повышает ее, а в лютеиновую — не меняет.

Выявлено (рис. 2, панель В), что у женщин в I триместре беременности (группа 3) адреналин во всех исследуемых концентрациях не изменяет ВНА — его значения варьируют в диапазоне 99–103% от контроля. При этом значения ВНА у женщин группы 3 были статистически значимо выше, чем у женщин группы 1 ($p < 0,01$), но такими же, как у женщин группы 2 ($p > 0,05$). Так, при действии адреналина в концентрации 10^{-10} ВНА в группе 3 составило $103 \pm 2\%$, а в группах 1 и 2 — соответственно $86 \pm 4\%$ и $104 \pm 2\%$ от контроля. Следовательно, в I триместре беременности так же, как и в лютеиновую фазу, адреналин утрачивает способность повышать скорость агглютинации.

Установлено (рис. 2, панель Г), что у женщин во II триместре беременности (группа 4) адреналин в концентрации 10^{-10} г/мл увеличивал ВНА до $109\pm 2\%$ от контроля ($p < 0,01$), а в концентрациях 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} г/мл не изменял ВНА — оно составило соответственно $103\pm 2\%$, $102\pm 1\%$, $101\pm 1\%$ и $101\pm 2\%$ от контроля. Значения ВНА на фоне адреналина у женщин во II триместре были статистически значимо выше, чем у женщин группы 1 ($p < 0,01$), и такими же, как у женщин группы 2 ($p > 0,05$). Статистически значимые различия между группами 3 и 4 характерны только для ВНА на фоне адреналина в концентрации 10^{-10} г/мл — $103\pm 2\%$ против $109\pm 2\%$ в группе 4 ($p < 0,01$). Таким образом, во II триместре беременности адреналин приобретает способность снижать скорость агглютинации эритроцитов, но при условии использования его в низких концентрациях.

Выявлено (рис. 2, панель Д), что у женщин в III триместре беременности (группа 5) адреналин в концентрациях 10^{-10} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл статистически значимо увеличивал ВНА соответственно до $107\pm 2\%$, $106\pm 2\%$, $105\pm 1\%$ и $106\pm 2\%$ от контроля. Эффект адреналина не зависел от его концентрации (критерий Спирмена составил 0,084; $p > 0,05$). Значения ВНА под действием адреналина у женщин этой группы были статистически значимо выше, чем у женщин группы 1 ($p < 0,01$), но такими же, у женщин групп 2 и 4 ($p > 0,05$). Статистически значимые отличия между значениями ВНА у женщин группы 5 и группы 3 выявлены в опытах с адреналином в концентрациях 10^{-9} ($103\pm 2\%$ против $99\pm 1\%$ в группе 3; $p < 0,01$), 10^{-7} ($105\pm 1\%$ против $100\pm 2\%$; $p < 0,01$) и 10^{-6} г/мл ($106\pm 2\%$ против $99\pm 1\%$; $p < 0,05$). Таким образом, в III триместре беременности (по сравнению со II) возрастает способность адреналина снижать скорость агглютинации, так как она проявляется не только при использовании его в низких (10^{-10} г/мл), но и в более высоких (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} г/мл) концентрациях.

Показано (рис. 2, панель Е), что у женщин в латентную фазу I периода срочных родов (группа 6) адреналин в концентрациях 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл статистически значимо снижает ВНА эритроцитов соответственно до $77\pm 2\%$, $80\pm 2\%$, $78\pm 1\%$, $77\pm 3\%$ и $77\pm 2\%$ от контроля. При этом, выявить зависимость эффекта адреналина от его концентрации не удалось — коэффициент Спирмена составил -0,017 ($p > 0,05$). Отметим, что группа 6 статистически значимо отличалась от группы 1 по значению ВНА на фоне адреналина в концентрации 10^{-10} г/мл ($77\pm 2\%$ против $86\pm 4\%$ от контроля ($p < 0,05$), а также во всех концентрациях от групп 2, 3, 4 и 5 ($p < 0,01$). Например, в опытах с адреналином в концентрации 10^{-6} г/мл ВНА в группе 6 составило $77\pm 2\%$, а в группах 2, 3, 4 и 5 соответственно $108\pm 2\%$, $99\pm 1\%$, $101\pm 2\%$ и $106\pm 2\%$ от контроля. Таким образом, в латентную фазу I периода родов адреналин утрачивает способность снижать скорость агглютинации и восстанавливает, характерную для фолликулярной фазы цикла, способность повышать ее.

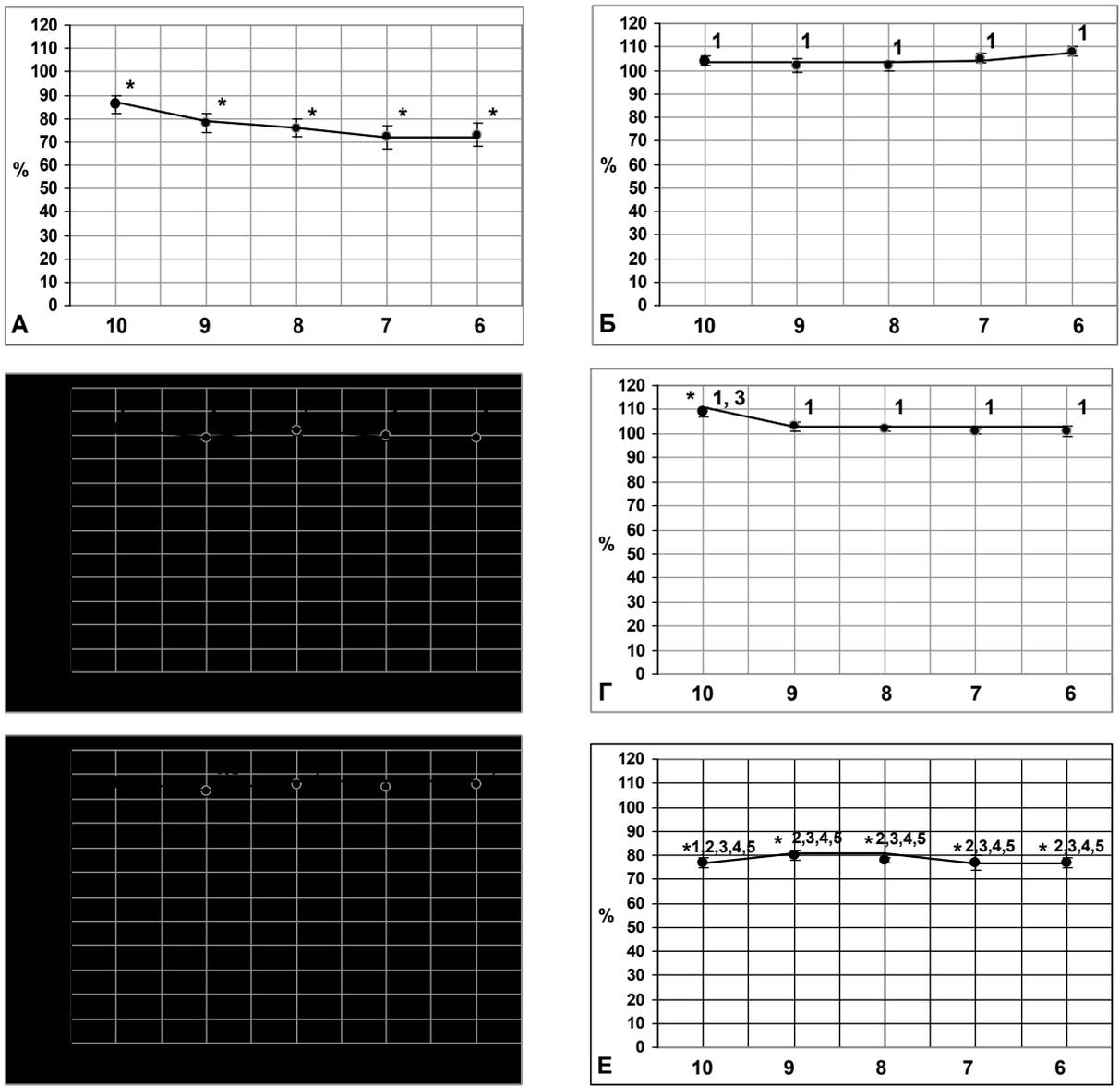


Рис. 2. Время начала агглютинации (в % от контроля) эритроцитов женщин в изогемагглютинирующей сыворотке $0\alpha\beta$ (I) группы крови в присутствии адреналина в концентрации 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл (соответственно 10, 9, 8, 7 и 6): небеременных женщин, находящихся в фолликулярной (группа 1, панель А) или лютеиновой фазе цикла (группа 2, панель Б), беременных женщин в I, II или III триместре беременности (соответственно группы 3, 4, 5 и панели В, Г и Д) и рожениц (группа 6, панель Е). *, 1, 2, 3, 4, 5 — различия с контролем (*) группами 1, 2, 3, 4 и 5 статистически значимы по критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Изменение на различных этапах репродуктивного процесса способности адреналина влиять на скорость агглютинации эритроцитов демонстрирует рис. 3, на котором показано изменение ВНА под влиянием адреналина в концентрациях 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл (соответственно панели А, Б, В, Г и Д) во всех 6 группах. Отметим, что способность адреналина повышать скорость агглютинации в фолликулярную фазу цикла и в родах, и способность снижать скорость агглютинации во II и особенно в III триместре беременности проявляется при использовании адреналина во всех исследованных нами

концентрациях.

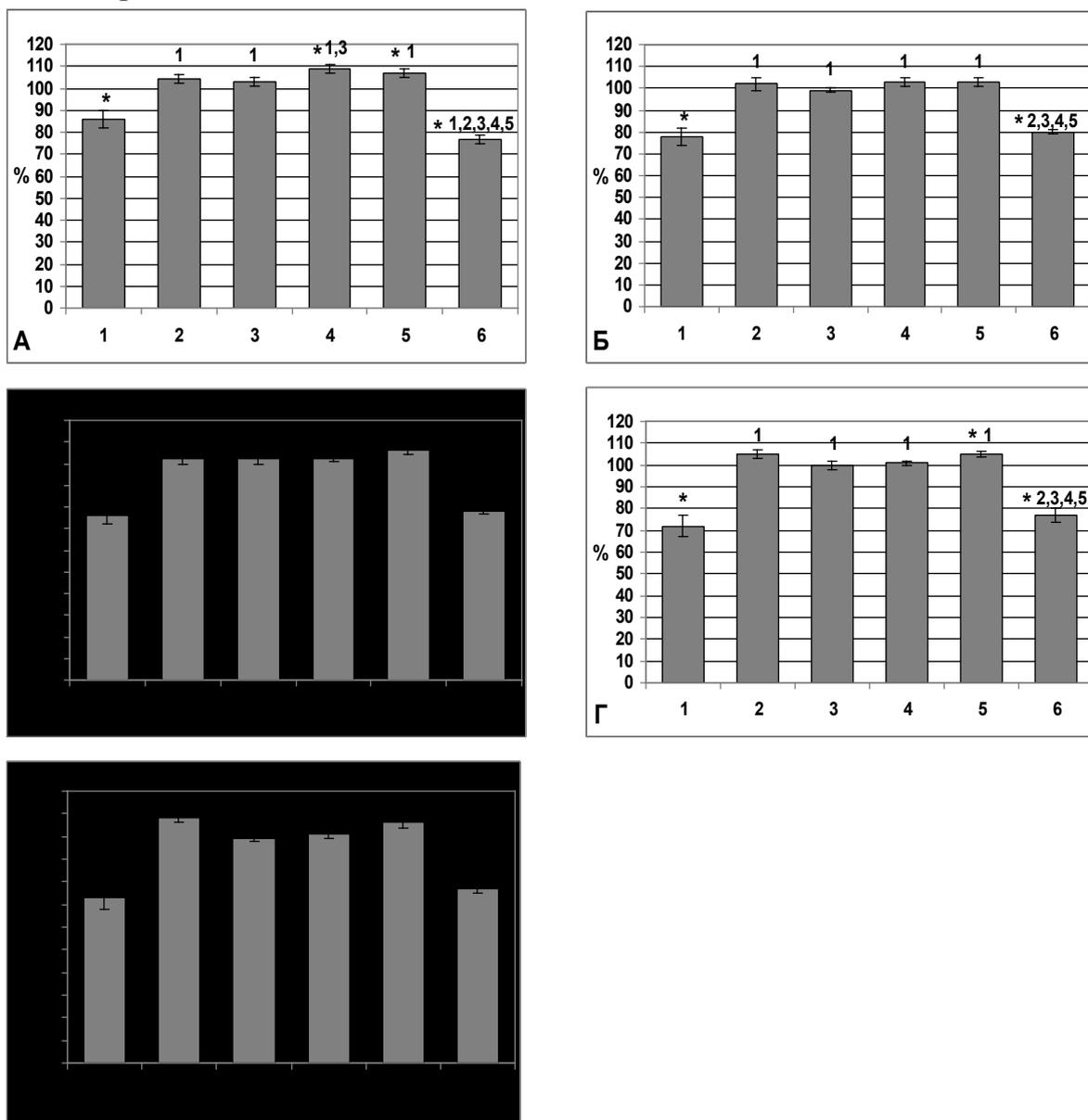


Рис. 3. Время начала агглютинации (% от контроля) эритроцитов небеременных женщин, находящихся в фолликулярной (1) или лютеиновой (2) фазе менструального цикла, а также беременных женщин в I, II или III триместре беременности (соответственно 3, 4, 5) и рожениц (6) в изогемагглютинирующей сыворотке 0 α β (I) группы крови в присутствии адреналина в концентрации 10⁻¹⁰ (панель А), 10⁻⁹ (панель Б), 10⁻⁸ (панель В), 10⁻⁷ (панель Г) и 10⁻⁶ г/мл (панель Д). *, 1, 2, 3, 4, 5 — различия с контролем (*), группами 1, 2, 3, 4 и 5 статистически значимы по критерию Манна-Уитни (p < 0,05).

Обсуждение

Нами впервые показано, что фоновая скорость агглютинации у женщин не меняется на протяжении менструального цикла и при беременности, но возрастает (в сравнении с небеременными) в родах. Это мы объясняем

существенным ростом концентрации фибриногена в родах, известным в литературе [15], так как фибриноген увеличивает вероятность межэритроцитарного взаимодействия и тем самым скорость агглютинации.

Нами подтверждены данные литературы [13] о том, что адреналин способен повышать скорость агглютинации эритроцитов, в частности, это выявлено в отношении эритроцитов женщин, находящихся в фолликулярной фазе цикла и рожениц. В то же время впервые выявлено, что эта способность зависит от гормонального статуса — адреналин утрачивает способность повышать скорость агглютинации эритроцитов женщин, находящихся в лютеиновой фазе цикла и в I триместре беременности. Более того адреналин приобретает способность снижать скорость агглютинации эритроцитов женщин во II и III триместрах беременности. В то же время в родах вновь восстанавливается способность адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов.

Как уже отмечалось выше, в опытах с эритроцитами мужчин было показано, что адреналин повышает скорость агглютинации интактных эритроцитов мужчин [2]. При использовании неселективного блокатора альфа-АР ницерголина, селективного блокатора альфа₂-АР йохимбина, неселективного блокатора бета-АР пропранолола и селективного блокатора бета₁-АР атенолола, показано [2], что повышение скорости агглютинации под действием адреналина связано с активацией альфа₁-АР, в то время как активация альфа₂- и бета₁-АР не влияет на эту способность, а активация бета₂-АР препятствует ее проявлению. Полагаем, что полученные в этих опытах сведения о роли соответствующих АР в изменении скорости агглютинации под влиянием адреналина [2] применимы для объяснения выявленных нами изменений адренореактивности эритроцитов у небеременных, беременных и рожениц. В частности, мы считаем, что изменение способности адреналина влиять на скорость агглютинации эритроцитов женщин, которое наблюдается на различных этапах репродуктивного процесса, обусловлено изменением под влиянием прогестерона и эстрогенов числа альфа₁- и бета₂-АР и эффективности их активации. Наиболее вероятно, что у женщин в фолликулярную фазу цикла, как и у мужчин, в эритроцитах число альфа₁-АР и эффективность их активации выше, чем число бета-АР и эффективность их активации, поэтому адреналин повышает скорость агглютинации эритроцитов. В лютеиновую фазу цикла, а также при беременности (особенно выражено во II и III триместре) под влиянием прогестерона снижается число и эффективность активации альфа₁-АР и возрастает число и эффективность активации бета₂-АР. Поэтому адреналин утрачивает способность повышать скорость агглютинации (в лютеиновую фазу и в I триместре беременности) и даже приобретает способность снижать ее, что наблюдается во II и III триместрах. В родах, вследствие прекращения влияния прогестерона на клетки организма, в том числе и на эритроциты, вновь возрастает число и эффективность активации альфа₁-АР и снижается число и эффективность активации бета₂-АР. Все это приводит к тому, что адреналин вновь приобретает способность повышать

скорость агглютинации эритроцитов.

В литературе имеются данные о том, что при беременности возрастает содержание ЭСБАР [4], который повышает эффективность активации бета₂-АР. Очевидно, что он, как и предполагали Крысова А.В. и соавт. [5], встраивается в мембрану эритроцитов, и тем самым повышает эффективность активации бета₂-АР. Это приводит к утрате адреналином способности повышать скорость агглютинации эритроцитов. Считается, что продукция ЭСБАР при беременности (как и в лютеиновую фазу) возрастает под влиянием прогестерона [4]. Известно также [9], что прогестерон повышает экспрессию гена бета-АР в миометрии и, тем самым, увеличивает число этих рецепторов. Очевидно, что подобная ситуация происходит и в костном мозге в отношении эритроцитов. В результате при увеличении срока гестации в крови увеличивается процент эритроцитов с высоким содержанием бета-АР, достигая максимума в III триместре беременности. Перед родами, когда снижается чувствительность тканей к прогестерону и возрастает чувствительность к эстрогенам, в миометрии и, возможно, в эритроцитах возрастает число альфа-АР. В этот период, как показано Самоделкиной Е.О. и соавт. [8], возрастает содержание ЭСААР, что увеличивает эффективность их активации альфа₁-АР в эритроцитах. Все это приводит к восстановлению способности адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов.

Наши данные об изменении адренореактивности эритроцитов при беременности коррелируют с данными об изменении эффективности активации АР миометрия женщин, полученными нами ранее [14]. В частности, в экспериментах с изолированным миометрием женщин показано, что адреналин повышает сократительную активность (СА) миометрия небеременных женщин (за счет активации альфа-АР), снижает ее у беременных женщин (за счет активации бета₂-АР) и вновь повышает ее у рожениц (за счет активации альфа-АР). Это подтверждает наше представление о том, что характер изменения адренореактивности эритроцитов при беременности в определенной степени отражает изменения содержания бета- и альфа-АР в миометрии женщин и не противоречит представлению о том, что эритроциты также отражают эффективность активации альфа- и бета-АР, которая зависит от наличия в крови ЭСБАР, ЭСААР и других эндогенных модуляторов адренореактивности. Поэтому полагаем, что оценка альфа₁- и бета₂-адренореактивности эритроцитов женщин, определяемая по изменению времени агглютинации в присутствии адреналина, может использоваться для определения состояния бета-АРИМ, прогнозирования срока наступления родов и диагностики акушерской патологии.

Выводы

- 1) Скорость фоновой агглютинации эритроцитов женщин с I, III или IV группой крови, судя по времени начала их агглютинации (ВНА) в присутствии изогемагглютинирующей сыворотки, не меняется на протяжении менструального цикла и при физиологически протекающей беременности, но возрастает в родах;

- 2) Адреналин в концентрациях 10^{-10} – 10^{-6} г/мл снижает ВНА эритроцитов небеременных женщин, находящихся в фолликулярной фазе менструального цикла (до 86–72% от контроля), не влияет на ВНА у небеременных женщин, находящихся в лютеиновой фазе, и у беременных женщин в I триместре, повышает ВНА эритроцитов женщин во II и III триместрах (до 109% и 105–107% от контроля) и снижает ВНА у женщин, находящихся в латентной фазе I периода родов (до 77–80% от контроля). Следовательно, способность адреналина изменять скорость агглютинации зависит от этапа репродуктивного процесса, т.е. от гормонального фона;
- 3) Способность адреналина повышать скорость агглютинации объясняется доминированием эффективности активации альфа₁-АР, что характерно для женщин, находящихся в фолликулярной фазе цикла, и для рожениц, а ее утрата или инверсия — доминированием эффективности активации бета₂-АР у женщин, находящихся в лютеиновой фазе цикла, и у женщин при беременности;
- 4) Оценка адренореактивности эритроцитов женщин, определяемая по изменению времени агглютинации в присутствии адреналина, может использоваться для определения состояния бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (бета-АРИМ), прогнозирования срока наступления родов и диагностики акушерской патологии.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Смольникова Т.Ю., Длусская И.Г., Стрюк Р.И., Ляшко Е.С., Бейлин А.Л., Мисхин С.В., Герасимов А.Н., Брагинская С.Г. Метод оценки адренореактивности организма (β -АРМ) у беременных для прогнозирования течения родов // Проблемы репродукции. 2006. № 1. С. 91–97.
2. Володченко А.И., Циркин В.И., Костяев А.А. Механизм влияния адреналина на скорость агглютинации эритроцитов человека // Ярославский педагогический вестник. 2012. Т.3. №2. С. 80–85.
3. Гусева Е.В., Дворянский С.А., Циркин В.И. β -адренореактивность эритроцитов женщин при нормальных и осложненных родах // Акушерство и гинекология. 1998. № 4. С. 17–22.
4. Колчанова О.В., Циркин В.И. Влияние половых гормонов на содержание в крови эндогенных модуляторов бета-адренорецепторов // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: Материалы IX Российской научной конференции с международным участием. Москва. 18–19 мая 2011г. - М.: ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ, 2011. С. 60.
5. Крысова А.В., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Куншин А.А., Тарлавина М.Г., Норина С.П. Адренореактивность и осмотическая резистентность эритроцитов женщин при физиологически протекающей беременности и при наличии угрозы преждевременных родов // Вятский медицинский вестник. 2012. № 1. С. 19–26.
6. Николаева И.С., Помаскин И.Н. Адренозависимая А-СОЭ у небеременных женщин и в динамике развития неосложненной

- беременности // Вестник РГМУ. 2011. № 2. С. 28–31.
7. Помаскин И.Н., Медведев Б.И., Циркин В.И., Захаров В.В. Эндогенный β -адреномиметик как компонент β -адренорецепторного миометрий ингибирующего механизма // Акушерство и гинекология. 1989. № 6. С. 23–27.
 8. Самоделкина Е.О., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Костяев А.А., Тарлавина М.Г., Норина С.П. Альфа-адреномодулирующая активность сыворотки крови небеременных и беременных женщин // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. Т.8. Вып. 3. С. 52–58.
 9. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Фармакологические свойства гестагенов // Фарматека. 2003. № 8. С. 33–41.
 10. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов бета-адрено- и М-холинореактивности. Киров: ВСЭИ, 2006. 183с.
 11. Торопов А.Л., Циркин В.И., Костяев А.А. Совместное действие сыворотки крови как источника эндогенного сенсibilизатора β -адренорецепторов и его аналогов — гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и предуктала // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151. № 1. С. 96–99.
 12. Трошкина Н.А., Циркин В.И., Дворянский С.А., Ивашкина Е.П. Оценка адренореактивности эритроцитов небеременных и беременных женщин с физиологически протекающей и осложненной гестозом беременностью // Пермский медицинский журнал. 2007. Т. 24. № 1–2. Приложение. С. 140–145.
 13. Циркин В.И., Громова М.А., Колчина Д.А., Михайлова В.И., Плясунова Я.К. Оценка адренореактивности эритроцитов, основанная на способности адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов // Фундаментальные исследования. 2008. № 7. С. 59–60.
 14. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997. 270 с.
 15. Brenner V. Haemostatic changes in pregnancy // Thromb. Res. 2004. Vol. 114 (5–6). P. 409–414.
 16. Horga JF, Gisbert J, De Agustín JC, Hernández M, Zapater P. A beta-2-adrenergic receptor activates adenylate cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentrations // Blood Cells Mol Dis. 2000. Vol. 26 (3). P. 223–238.

Сведения об авторах

Володченко Анна Ивановна — очный аспирант кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета;

Циркин Виктор Иванович — д.м.н., профессора кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета и профессор кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета; e-mail: tsirkin@list.ru;

Хлыбова Светлана Вячеславовна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии института последипломного образования Кировской

государственной медицинской академии.

Тел. раб.: 8-(8332)-23-36-74; e-mail: svekhlybova@yandex.ru;

Дмитриева Светлана Леонидовна — зав. отделением КОГБУЗ
«Кировский областной клинический перинатальный центр»; e-mail:
swdmitr@yandex.ru.