

С.Л. Дмитриева^{1,2}, С.В. Хлыбова¹, В.И. Циркин^{3,4}

РОЛЬ АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

S.L. Dmitrieva^{1,2}, S.V. Khlybova¹, V.I. Tsyarkin^{3,4}

ROLE OF THE ADRENALIN-ERGIC MECHANISM IN REGULATION OF UTERINE ACTIVITY IN PREGNANCY AND LABOUR (REVIEW)

¹*Кировская государственная медицинская академия*

²*Северная городская клиническая больница, г. Киров*

³*Вятский государственный гуманитарный университет*

⁴*Казанский государственный медицинский университет*

Определено понятие β -адренорецепторного ингибирующего механизма, его роль при физиологической и осложнённой беременности и в родах, компоненты β -адренорецепторного ингибирующего механизма, а также методы оценки β -адренорецепторного ингибирующего механизма.

Ключевые слова: беременность, роды, β -адренорецепторный ингибирующий механизм, бета-арим

The concept of β -adrenoreceptor inhibitory mechanism, its role in physiological and complicated pregnancy and in labour, components of β -adrenoreceptor inhibitory mechanism as well as methods of evaluation and estimation of β -adrenoreceptor inhibitory mechanism were determined.

Key words: pregnancy, labour, β -adrenoreceptor inhibitory mechanism, beta-arym.

Регуляция сократительной деятельности матки (СДМ) является одной из актуальных проблем в современном акушерстве, от решения которой зависит снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1,2,5,10,11,13,16-18,21,23]. Одним из подходов к решению проблемы профилактики нарушений СДМ является разработка концепции о β -адренорецепторном ингибирующем механизме (β -АРИМ), этапы изучения которого представлены в монографиях Циркина В.И., Дворянского С.А. [12] и Сизовой Е.Н., Циркина В.И. [8]. Компонентами β -АРИМ, согласно концепции [6,7,10,11], являются β -адренорецепторы (β -АР) миоцитов матки и эндогенные агонисты β -АР, к которым относятся известные катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) и/или селективный β -агонист (эндогенный β -адреномиметик – ЭБМ); а также группа факторов, контролирующих синтез β -АР в миоцитах матки и состояние внутриклеточных посредников (адреномодуляторы косвенного действия, в том числе эндогенные активаторы синтеза β -АР, прогестерон, тиреоидные гормоны и др.), а также средство агонистов к β -АР (адреномодуляторы прямого действия – эндогенный сенсibilизатор β -адренорецепторов (ЭСБАР) и эндогенный блокатор β -адренорецепторов (ЭББАР).

Установлено [7,8,10,12,20,21,24], что миометрий женщин, плодные

оболочки и плацента содержат все виды АР. В соответствии с теорией о β -АРИМ во время беременности в миоцитах матки возрастает популяция β_2 -АР, активация которых ингибирует сократительную активность (СА) миоцитов.

С помощью методики биодетекции обнаружено [7,10,12], что сыворотка крови, моча, околоплодные воды и сыворотка пуповинной крови обладают β -адреномиметической активностью, что трактуется как доказательство наличия эндогенного β -миметика (ЭБМ). У беременных содержание ЭБМ возрастает с увеличением срока гестации и не снижается в родах. ЭБМ можно рассматривать как ведущий гуморальный компонент β -АРИМ, благодаря которому создаётся адекватная для вынашивания плода СДМ.

Активную роль в эффективности взаимодействия агонистов с β -АР играет эндогенный сенсibilизатор β -адренорецепторов (ЭСБАР), который, являясь стабильным низкомолекулярным, водорастворимым и проницаемым для биологических мембран фактором, присутствует в жидких средах организма человека и животных на всех этапах онтогенеза. Предполагается [8,10,12], что компонентами ЭСБАР являются гистидин, триптофан, тирозин и, возможно, другие вещества. Несмотря на некоторую условность понятия «ЭСБАР», получены достаточно убедительные данные о способности указанных аминокислот (АК), а также определенных разведений сыворотки крови усиливать ингибирующее влияние адреналина на тест-объекты, обладающие высокой β -адренореактивностью. Более того, в последние годы установлено, что эти АК способны восстанавливать β -адренореактивность различных структур, сниженную под влиянием, например, лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и озона [6,8,9,10]. Накануне родов происходит снижение эффективности ингибирующего влияния β -АРИМ, что создает условия для развития спонтанной маточной активности и повышения чувствительности миометрия к известным утеростимуляторам – окситоцину, серотонину, гистамину, простагландинам. Все это приводит к индукции и поддержанию родового процесса. Эта концепция не отвергает существования и других механизмов ингибирования СДМ при беременности, в том числе, например, представления о системе L-аргинин-NO [10]. Выявлено [9,10,13], что у беременных женщин с высокой ЭСБАР-активностью сыворотки крови ниже вариабельность сердечного ритма (ВСР).

В настоящее время накопились данные, которые указывают на то, что в сыворотке крови и других жидких средах организма помимо ЭСБАР имеются факторы, которые снижают эффективность β -адренергических воздействий на клетки. Эти факторы получили название эндогенных блокаторов β -адренорецепторов (ЭББАР). Физиологическая роль ЭББАР при беременности сводится к уменьшению тонуса миометрия, а перед родами - к индукции родовой деятельности [14]. Кроме того, ЭББАР оказывает протективное действие, препятствуя избыточному влиянию бета-агонистов на органы-мишени.

Таким образом, представленный обзор литературы показывает актуальность и перспективность изучения состояния адренергического механизма в контексте физиологического течения гестационного процесса,

особенно при наличии акушерских осложнений.

Роль адренергического механизма в физиологии и патологии СДМ.

При физиологической беременности возрастает β -адреносенсибилизирующая активность сыворотки венозной крови матери, т.е. способность усиливать эффективность β -адренергического воздействия за счет наличия ЭСБАР; в родах она снижается до исходного уровня [10,13,20,21]. Эти изменения частично коррелируют с динамикой содержания в крови триптофана (рост в I триместре и снижение в родах) и тирозина (снижение перед родами). ЭСБАР-активность сыворотки пуповинной крови (СПК) новорожденных и околоплодных вод ниже, чем у сыворотки крови роженицы, что коррелирует с более низким содержанием гистидина в СПК и гистидина и триптофана в водах. В целом это позволяет рассматривать гистидин, триптофан и тирозин в качестве основных компонентов ЭСБАР, повышающего при беременности эффективность β -АРИМ, т.е. β -адренергических воздействий на матку и другие органы.

Ряд авторов [10,14,19,22,25,26] показали, что при экстрагенитальных заболеваниях (гипертоническая болезнь, синдром вегетативной дисфункции) и акушерских осложнениях (гестоз, плацентарная недостаточность (ПН), угроза преждевременных родов (УПР) и слабость родовой деятельности) происходят изменения в содержании АК сыворотки крови и ее ЭСБАР-активности (это коррелирует с изменением содержания в крови гистидина, триптофана и тирозина). Характер и значение этих изменений зависит от вида патологии: часть из них способствует развитию патологии (например, снижение содержания аргинина при гестозе и ПН; повышение гистидина, триптофана и тирозина при СРД), а часть – направлена на ее компенсацию (например, рост содержания гистидина при гипоксии плода у женщин с ПН).

Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов (адреналин-ИАТ) небеременных и беременных женщин, судя по блокирующему влиянию на нее обзидана, атенолола и ницерголина, обусловлена активацией α -АР и β_1 -АР [15]. При неосложненной беременности она снижается во II и частично восстанавливается в III триместре. Это объясняется соответственно увеличением и снижением эффективности активации β_2 -АР тромбоцитов, так как триптофан как сенсибилизатор β_2 -АР уменьшал адреналин-ИАТ у беременных женщин (II триместр). При гестозе адреналин-ИАТ повышается, что объясняется снижением эффективности активации β_2 -АР. Все это доказывает участие β -АРИМ в создании оптимального уровня агрегации тромбоцитов у беременных и рожениц и значение нарушения этого механизма в развитии гестоза.

Спонтанная фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) у здоровых беременных (III триместр) выше, а у женщин с гестозом такая же, как у небеременных [10]. Обзидан в концентрации 10^{-6} г/мл, при которой он проявляет β -адреномиметическую активность, не влиял на фагоцитарную активность нейтрофилов у небеременных и беременных с гестозом, но снижал ее у здоровых беременных. Бактерицидная активность нейтрофилов, судя по НСТ-тесту, у здоровых беременных и у женщин с гестозом (III триместр) такая же, как у небеременных. Обзидан (10^{-6} г/мл) у небеременных и у женщин с

гестозом повышал ее, а у здоровых беременных - не влиял. Все это говорит о том, что при неосложненной беременности в нейтрофилах повышается эффективность активации β_2 -АР, благодаря чему ингибируется их фагоцитарная активность. Это указывает на роль β -АРИМ в повышении иммунологической толерантности организма матери. Снижение эффективности активации β_2 -АР, наблюдаемое при гестозе, препятствует способности β -АРИМ тормозить активацию нейтрофилов.

При физиологическом течении беременности вариабельность сердечного ритма (ВСР) снижается в I триместре, достигает минимума во II триместре и частично восстанавливается перед родами [4,10]. Изменения ЧСС имеют противоположную направленность. Все это коррелирует с увеличением ЭСБАР-активности сыворотки крови при беременности и свидетельствует о повышении эффективности β -адренергических воздействий, т.е. β -АРИМ, на сердце, что способствует адекватной гемодинамике. При акушерских осложнениях (гипертоническая болезнь, синдром вегетативной дисфункции, гестоз и угрожающие преждевременные роды) меняются ЧСС и ВСР, а характер изменений зависит от вида патологии [19].

При гестозе [10] повышается ЭСБАР-активность сыворотки крови и содержание в ней триптофана, снижается β_2 -адренореактивность тромбоцитов и нейтрофилов, возрастает ЧСС и снижается ВСР. При отдельных формах гестоза уменьшается содержание аргинина, метионина, цистина, тиреолина, серина, аланина, валина, фенилаланина, лизина и возрастает содержание аспарагина, глутамина, лейцина, тирозина. Все это позволяет рассматривать гестоз как результат избыточного влияния β -АРИМ (вследствие повышения эффективности активации β_1 -АР в кардиомиоцитах, тромбоцитах, нейтрофилах и повышения содержания в крови ЭСБАР) и дефицита аргинина (предшественника синтеза NO), метионина и цистина (компонентов антиоксидантной и детоксикационной систем).

При угрожающих преждевременных родах (УПР) возрастает ЭСБАР-активность сыворотки крови и содержание в ней триптофана, глутамина, валина и лейцина, снижается содержание цистина, тирозина и аргинина, уменьшается ЧСС, повышается ВСР. Эти данные позволяют считать УПР состоянием, сопровождающимся снижением силы β -АРИМ вследствие уменьшения эффективности активации β_2 -АР, в том числе в миоцитах матки и кардиомиоцитах. Развитию УПР способствует также повышение продукции окситоцина (судя по снижению содержания цистина, входящего в его состав) и снижение продукции ингибитора СДМ оксида азота (судя по снижению уровня аргинина), а препятствует развитию УПР рост содержания триптофана как сенсibilизатора β_2 -АР.

При СРД [10] повышена ЭСБАР-активность сыворотки крови и содержание в ней гистидина, триптофана, тирозина и аспарагина и снижено содержание метионина. Это означает, что СРД является результатом недостаточного предродового снижения силы β -АРИМ и сниженного синтеза активаторов СДМ (катехоламинов, серотонина и гистамина) из их предшественников, а коррекции СРД способствует повышение продукции

окситоцина, судя по снижению содержания метионина.

При ГБ [10] у беременных снижена ЭСБАР-активность сыворотки крови и уровень в ней триптофана, повышено содержание изолейцина, лейцина и тирозина, снижена ЧСС и повышена ВСР [10,19]. Отсутствие у этих женщин признаков УПР свидетельствует о том, что β -АРИМ эффективно ингибирует СДМ, в том числе на фоне базисной гипотензивной терапии β -блокаторами. При СВД по гипертоническому типу ЭСБАР-активность сыворотки крови и содержание в ней гистидина, триптофана и тирозина такие же, как у здоровых беременных, ниже содержание аргинина и тиреонина, ниже ЧСС и выше ВСР. Это означает, что β -АРИМ не причастен к развитию СВД, а в основе этой патологии лежит снижение продукции NO (судя по уменьшению содержания аргинина). Это приводит к вазоконстрикции и, как следствие, к повышению влияния вагуса на сердце.

При плацентарной недостаточности (ПН), как правило, повышено содержание глутамина и триптофана [10]. Изменение содержания других АК зависит от клинического течения ПН. При ПН с нарушением созревания плаценты или ПН на фоне ХУГИ снижается соответственно 10 и 9 из 17 АК, в том числе тиреонин, серин, метионин, изолейцин, тирозин, фенилаланин и аргинин. При ПН с СЗРП снижено содержание тиреонина и аргинина, при ПН с гипоксией плода - содержание серина, метионина и аргинина и повышено содержание гистидина. Рост содержания триптофана способствует повышению эффективности воздействия β -АРИМ, что препятствует активации СДМ и нарушению маточно-плацентарного кровообращения. Изменения в содержании других АК отражает их участие в патогенезе ПН, в том числе вследствие нарушения транспорта. Роды у женщин с ПН проходят на фоне более выраженного снижения силы β -АРИМ (судя по ЭСБАР-активности сыворотки крови), что препятствует пролонгированию родового акта в интересах матери и плода.

Методы оценки состояния адренергического механизма

В клинических условиях состояние β -АРИМ можно оценивать различными методами, в том числе методом наружной гистерографии по характеру фоновой СДМ женщин, по величине СОЭ и β -адренозависимой СОЭ капиллярной или венозной крови, по уровню содержания в венозной крови ЭБМ, ЭСБАР, ЭББАР, а также по наличию в крови эндогенных активаторов синтеза β -адренорецепторов [3,10]. Одним из методов изучения функциональной активности β -адренорецепторов является экспресс-метод определения адренореактивности организма по величине β -адренорецепциимембран эритроцитов [2]. Нами предложен новый способ прогнозирования слабости родовой деятельности с использованием кардиоинтервалографии [4]. С помощью медицинской диагностической системы фирмы «Нейрософт» у женщин за 5-1 день до родов и/или в латентную фазу I периода родов регистрируется КИГ, на основании чего проводится математический анализ ВСР, рассчитываются восемь показателей и дается оценка о состоянии активности симпатического отдела ВНС. Одновременно с КИГ оценивается состояние шейки матки в баллах по шкале Bishop и замеряется величина артериального давления. На основании этих

данных представленных в предлагаемой шкале, рассчитывается общий балл прогноза СРД. Каждому признаку присваивается 1 или 2 балла. На основании этих значений, представленных в шкале, рассчитывается общий балл прогноза СРД. Если сумма баллов равна или больше 7 баллов, то женщина относится к группе риска по СРД.

Таким образом, представленный обзор демонстрирует большую значимость адренергического механизма в адаптации организма женщины к беременности. В том числе его участие в регуляции центральной гемодинамики матери, влияние на систему гемостаза, иммунологические взаимоотношения в системе мать-плацента-плод и обеспечение физиологического состояния миометрия в течении беременности и в родах.

Разработка новых (менее трудоёмких и более надёжных) методов диагностики состояния β -адренергического механизма, а также способов коррекции функционального состояния этого механизма на соответствующих этапах репродуктивного процесса является перспективным научным направлением в акушерстве.

Список литературы:

1. Абрамченко В.В. Родовая деятельность и её регуляция. Руководство для врачей. Элби: СПб, 2006. 390с;
2. Адамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Длусская И.Г., Стрюк Р.И. и др. Метод оценки адренореактивности организма (β -АРМ) у беременных для прогнозирования течения родов // Проблемы репродукции. 2006. Т.1. С. 91-97;
3. Гусева Е.В., Трошкина Н.А. др. // Физиология человека и животных: Тезисы докл. V молодежн. научной конф. Сыктывкар, 2006. С. 97-99;
4. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Родина И.Г., Ходырев Г.Н. Показатели вариабельности сердечного ритма у женщин с физиологическим течением беременности перед родами и в послеродовом периоде // Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя» г. Геленджик. 2011г. С. 56-57;
5. Михсин С.В. Роль адренореактивности и адренорецепции в развитии аномалий родовой деятельности (обзор литературы) // Акушерство и гинекология, 2007. №6. С. 6-8;
6. Сизова Е.Н. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности и их участие в регуляции деятельности различных систем организма человека и животных // Дисс. ... докт. биолог. наук.- Киров, 2005. 267 с;
7. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В. Дворянский С.А. Проявления β -адреносенсibiliзирующего эффекта сыворотки крови, гистидина, триптофана и тирозина в зависимости от вида агонистов β -рецепторов. Материалы научной сессии. Кировский филиал РАЕ.- Киров, 2004. С.124-126;
8. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности. Киров: Изд-во ВСЭИ, 2006. 183 с;
9. Трухин А.Н. Влияние эндогенных модуляторов β -адрено и М-холинорецепторов на хемореактивность миометрия. Миокарда и

- вариабельность сердечного ритма. Дис. ... канд. мед.наук. Киров, 2003. 287с;
10. Хлыбова С.В. Состояние адренергического механизма и содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений // Автореф. дис. ... докт. мед.наук. - Киров, 2007. С.38;
 11. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А., Макарова И.А., Трухин А.Н. Вариабельность сердечного ритма у женщин при физиологическом и осложнённом течении беременности. Физиология человека. 2008.Том 34. №5.С. 97-105;
 12. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997. 270с;
 13. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Кайсина И.Г. и др. Вариабельность сердечного ритма в период полового созревания и при беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004. №2. С.4-9;
 14. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н. и др., β -Адрено- и М-холиномодулирующая активность сыворотки крови и мочи при бронхитальной астме // Вятский медицинский вестник. 2006. № 1. С 53-65;
 15. Яговкина Н.В., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Макарова И.А. Состояние адренореактивности тромбоцитов у беременных с хронической артериальной гипертензией //Актуальные вопросы трансфизиологии и клинической медицины. 2008. С.80-81;
 16. AbryP., WendtH., JaffardS., HelgasonH., GoncalvesP., PereiraE., GharibC., GaucherandP., DoretM.Methodology for multifractal analysis of heart rate variability: from LF/HF ratio to wavelet leaders. ConfProcIEEEEngMedBiolSoc. 2010; 2010:106-9;
 17. Antonazzo P., Cetin I., Tarricone D. et al. Cardiac autonomic modulation in normal, high-risk, and in vitro fertilization pregnancies during the first trimester // Am.J.Obstet. Gynecol. 2004. Vol.190, №1. P. 199-205;
 18. Basu J., Buchmann E., Basu D. Role of a second stage partogram in predicting the outcome of normal labour. Aust N Z Obstet Gynaecol. 2009 Apr; 49(2):158-61;
 19. Baier V., Baumert M., Caminal P. et al. Hidden Markov models based on symbolic dynamics for statistical modeling of cardiovascular control in hypertensive pregnancy disorders // IEEE Trans Biomed Eng. 2006. Vol. 53, №1. P. 140-143;
 20. Curione M., Cugini P., Napoli A. et al. A lower level of entropy in circadian rhythm of the sinus R-R intervals suggests a prevalence of the cardiac sympathetic regulation in early physiological pregnancy // Chronobiol Int. 2005. Vol.22, №4. P.711-722;
 21. Hajagos-Tyth J., Kormbnyos Z., Falkay G., P6l A., G6sp6r R. Potentiation of the uterus-relaxing effects of β -adrenergic agonists with nifedipine: studies on rats and the human myometrium. ActaGynecol Scand. 2010 Oct; 89 (10):128:4-9;
 22. Karowicz-Biliewska A., Kowalska-Koprek U., Suzin J. Nitric oxide activity in women with intrauterine growth restriction treated by L-arginine // Ginekol Pol. 2003. Vol. 74, № 8. P. 612-617;
 23. Matsuo H, Inoue K, Hapsari ED, Kitano K, Shiotani H. Change of autonomic nervous activity during pregnancy and its modulation of labor assessed by spectral heart rate variability analysis. ClinExpObstet Gynecol. 2007; 34 (2):73-9;

24. Rouget C., Bardou M., Breuiller-Fouche M., Loustalot C. Beta3-adrenoceptor is the predominant beta-adrenoceptor subtype in human myometrium and its expression is up-regulated in pregnancy. *J. Clin.Endocrinol.Metab.* 2005; 90: 3: 1644-1650;

25. Voss A., Baumert M., Baier V., et al. Autonomic cardiovascular control in pregnancies with abnormal uterine perfusion // *Am. J. Hypertens.* 2006. Vol. 19, № 3. P.306-312;

26. Walther T., Wessel N., Baumert M. et al. Longitudinal analysis of heart rate variability in chronic hypertensive pregnancy // *Hypertens. Res.* 2005. Vol. 28, №2. P.113-118.

Сведения об авторах:

1. Дмитриева Светлана Леонидовна – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, врач, акушер-гинеколог родильного отделения МУЗ «Северная городская клиническая больница» г. Кирова; почтовый адрес: 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д.4, МУЗ «Северная городская клиническая больница», г. Киров, тел. 8(8332)23-39-94, e-mail: swdmirt09@yandex.ru;

2. Ходырев Григорий Николаевич, аспирант естественно-географического факультета Вятского Государственного Гуманитарного института, e-mail: Gph3@mail.ru

3. Хлыбова Светлана Вячеславовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, e-mail: svekhlybova@yandex.ru;

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