

УЧАСТИЕ ПУРИНОРЕЦЕПТОРОВ И ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ В НАРУШЕНИЯХ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

*Ильсеяр Альбертовна Бакирова, Албир Алмазович Хасанов,
Нина Константиновна Минуллина, Фарида Каримовна Шакирова, Дина Ниязовна Аблаева*

*Кафедра акушерства и гинекологии № 1 (зав. — проф. А.А. Хасанов) Казанского государственного
медицинского университета*

Реферат

Изложены современные данные о роли адренергической и пунергической нервной системы в регуляции родовой деятельности, а также воспалительных процессов в области маточных труб, способных изменять их анатомо-гистологическое строение, состояние рецепторного аппарата и в результате приводить к нарушениям их сократительной активности.

Ключевые слова: сократительная деятельность матки, β-адренорецепторы, пуринаергическая нервная система, P2-рецепторы, аденозин, внеклеточная аденозин-5'-трифосфорная кислота (АТФ), инфекционно-воспалительные заболевания, кампилобактер.

Одной из актуальных и до конца не изученных проблем современного акушерства являются нарушения сократительной деятельности матки (СДМ), диагностика которых в последние годы постепенно увеличивается и колеблется в пределах 15–33% относительно числа всех родов [1, 6, 15, 17, 20]. С одной стороны, аномалии родовой деятельности (АРД) у 80–82% рожениц приводят к пролонгированным родам и внутриутробной гипоксии плода, а с другой — к количественному увеличению оперативных вмешательств. Особенно часто аномалии родовой деятельности встречаются у первородящих женщин [41]. Более 70% родов с затянувшимся первым периодом заканчиваются кесаревым сечением, что обуславливает 15% всех экстренных операций родоразрешения в Великобритании [32]. При этом материнская смертность при оперативных родах в 15 раз выше, чем при родах через естественные родовые пути [2].

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении физиологии и патологии сократительной деятельности матки, остается много нерешенных вопросов. Кроме того, ни одна из представленных теорий не способна объяснить патогенез слабости или дискоординации родовой деятельности.

С середины XX в. ведутся исследования пуринаергической регуляции сократительной деятельности матки (основные агонисты — аденозин и внеклеточная аденозин-5'-трифосфорная кислота — АТФ), действующей наряду с симпатической и парасимпатической

системами почти во всех тканях организма. Известен модулирующий эффект пуринов в отношении адренергических, холинергических, дофаминергических и инсулиновых рецепторов [16]. Имеются сведения об участии АТФ и аденозина в воспалительной реакции, при которой АТФ [18, 35, 49] и малые концентрации аденозина способствуют ее развитию, а большие подавляют [25].

В литературе имеются данные об участии пуринов в функционировании органов ЖКТ, сердца, почек, ЦНС и др. [16]. Роль пуринов в сократительной активности маточных труб практически не изучена. Установлено наличие в маточной трубе человека P1-рецепторов, основным эндогенным агонистом которых является аденозин [39], однако практически отсутствуют сведения о наличии P2-рецепторов, основным эндогенным агонистом которых выступает АТФ [23, 29].

Эффекты аденозина опосредованы через специфические P1-рецепторы, расположенные на мембранах различных клеток, в том числе гладкой мускулатуры, и могут действовать через циклический аденозинмонофосфат [43]. В малых концентрациях аденозин вызывает стимулирующий эффект на сократительную активность маточных труб, а в более высоких — наоборот, ингибирующий, что связывают с наличием в этом органе P1-рецепторов различных подтипов — стимулирующих A1-рецепторов и ингибирующих A2-рецепторов. Обнаруженные факты служат косвенным доказательством того, что эндогенные пурины ингибируют адренергическую нейроэффекторную передачу и таким образом выступают в роли нейромодуляторов [40].

Наличие P2-рецепторов и их функциональная активность были показаны и изучены в репродуктивных тканях многих подопытных животных [21]. G. Burnstock и C. Kennedy [22], проанализировав эффекты АТФ и ее аналогов на различных тканях, выделили два основных подтипа P2-пуринорецепторов: P2X и P2Y. Позднее было установлено, что в большинстве гладкомышечных тканей стимуляция P2X-рецепторов вызывает сократительный ответ,

а стимуляция P2Y-рецепторов — расслабление гладких мышц [10].

До появления публикаций А.У. Зиганшина и др. [10, 12, 46, 47, 48] данные о наличии P2-рецепторов в матке человека отсутствовали. Авторы впервые показали, что на поздних сроках беременности в матке человека являются сократительные ответы на АТФ и другие агонисты P2-рецепторов, тогда как вне беременности подобные ответы в ней не регистрируются. Полученные ими данные позволяют предположить, что во время беременности в матке человека происходит экспрессия P2-рецепторов, участвующих в повышении её сократительной способности в близкий к родам период и, возможно, в снижении тонуса во время беременности, что физиологично для ее пролонгирования [12]. Учитывая, что сократительные ответы в гладких мышцах в основном опосредуются P2X-рецепторами [21, 24], а наиболее выраженные сокращения в экспериментах [47] вызывал селективный агонист P2X-рецепторов α , β -meATФ, А.У. Зиганшин и др. предположили, что P2-рецепторы матки человека во время беременности относятся к семейству P2X. Однако, как считают исследователи, выявленный ими ряд активности P2-агонистов нехарактерен ни для одного из описанных подтипов P2X-рецепторов [24]. В определенной степени картину осложняет и вероятный запуск различных P2-опосредованных биохимических процессов: синтез NO и простогландинов [10]. Не исключается также возможность наличия в миометрии P2Y-подтипа пуринорецепторов. В соответствии с результатами исследования, проведенного А.У.Зиганшиным и др. [10, 12, 47], появляется перспектива применения средств, возбуждающих P2X-рецепторы, в качестве стимуляторов сократительной активности матки, а P2X-блокаторов и P2Y-миметиков — в качестве токолитиков.

В настоящее время P2-рецепторы матки во время беременности рассматриваются как потенциальная мишень фармакологического воздействия при аномалиях родовой деятельности [11].

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о том, что формирование акушерской и перинатальной патологии во многом зависит от наличия активного инфекционного процесса у матери. Не вызывает сомнения, что инфекционно-воспалительные процессы оказывают влияние на контрактильную активность миометрия. Об этом свидетельствуют высокая частота угрозы прерывания беременности, самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов у женщин с инфекционными заболеваниями полового аппарата и инфекциями другой локализации [34, 44]. Ре-

ализация воспалительного ответа, безусловно, связана с присутствием микробного антигена, однако возможность прямого инфицирования миометрия до сих пор остается неясной.

Установлено, что инфекция может разнонаправленно влиять на функцию миоцитов матки. Так, эндотоксины повышают спонтанную и агонистиндуцированную сократительную активность миометрия [14]. Известна роль интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и фактора некроза опухоли в активации выделения арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простогландинов и других биоактивных эйкозаноидов [27, 31]. В эксперименте показано, что при длительном воздействии на миометрий провоспалительных цитокинов (в частности ИЛ-1) падает опосредованная окситоцином передача сигналов, снижаются внутриклеточное содержание инозитолтрифосфата и синтез арахидоновой кислоты, уменьшается концентрация внутриклеточного кальция. К нарушению синтеза окситоциновых рецепторов в миометрии приводит и состояние хронической гипоксии. Клинически это проявляется увеличением числа аномалий сократительной деятельности матки (ДМ), более низкой эффективностью родостимуляции окситоцином, ростом числа гипотонических кровотечений [38].

В многочисленных публикациях приводятся сведения о значительном увеличении количества аномалий СДМ в родах у пациенток с инфекционной патологией, однако данные о характере этих нарушений достаточно разноречивы. Традиционно в качестве наиболее типичного варианта указывается слабость СДМ, диагностируемая в 20–35% случаев [9]. В то же время в отдельных работах сообщается о значительной частоте быстрых родов у женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, а также о зависимости между особенностями родовой деятельности и вариантом инфекционного процесса [14]. С патогенетических позиций возможность разнонаправленного сократительного ответа матки может объясняться тем, что в условиях воспаления происходит, с одной стороны, повышение синтеза простогландинов и иных утеротонических агентов, а с другой — снижение чувствительности рецепторов утеромиоцитов [31, 38].

Инфекционная патология у беременных сопровождается высокой частотой аномалий родовой деятельности, что особенно заметно при специфических заболеваниях, вызванных внутренней бактериальной флорой. В ряду причин, приводящих к нарушениям СДМ у женщин с микоплазменными (уреаплазменными) и хламидийными процессами, Т.П. Зефирова называет контаминацию

миометрия внутриклеточными возбудителями [9]. Локализация микоплазм и хламидий в мышечном слое матки не противоречит их биологическим свойствам. Способность этих микроорганизмов инфицировать различные клеточные структуры, входящие в состав миометрия (эндотелий сосудов, лимфоциты, макрофаги, миоциты), на сегодняшний день является доказанной [13, 37].

Л.И. Мальцевой и Т.П. Зефиновой [14] было установлено, что у женщин со специфическими процессами предпосылкой к изменению сократительной активности матки служит морфологическая перестройка миометрия. При микоплазменной инфекции она проявляется формированием дистрофических изменений, а при хламидийной — признаками воспаления. В частности, при микоплазменной инфекции преобладают слабость и дискоординация СДМ, при хламидийной — чрезмерная родовая деятельность. Клинические наблюдения нашли подтверждение в экспериментальных исследованиях, выполненных на изолированных образцах миометрия [45].

При неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта не установлено ни инфицирования миометрия условно-патогенной флорой, ни его структурных изменений, что свидетельствует о функциональном характере нарушений сократительных свойств мышцы матки и требует дальнейшего изучения. Возможными предполагаемыми механизмами здесь могут быть снижение активности рецепторов к окситоцину и нарушение щелевых контактов, обеспечивающих сопряжение работы отдельных утеромиоцитов [7, 19].

В последние десятилетия значительно увеличилось количество идентифицированных микробов и вирусов, способных вызывать заболевания женских половых органов. По данным исследований, при воспалительных заболеваниях женских половых органов (эндометрит, цервицит, сальпингит) из грамотрицательных анаэробов чаще встречается кампилобактер, что свидетельствует об определенной роли кампилобактерной инфекции в этиологии воспалительных заболеваний женских половых органов [26]. По данным зарубежных авторов, *Campylobacter Ursaliensis* и *Coli* способны вызывать спонтанные септические аборт [30, 36]. Определенная роль отводится *Campylobacter jejuni* в патологии плаценты [28].

При хронических рецидивирующих воспалительных заболеваниях гениталий кампилобактер выявлен в 52–68% случаев в зависимости от вида патологии, что указывает на необходимость дальнейшего изучения этого возбудителя в патогенезе заболеваний жен-

ской половой сферы в целом и его влияния на течение беременности в частности [3].

Выше нами было показано, что пурины принимают участие в сократительной активности маточных труб. Изменение активности пуринов в маточных трубах не только отражает физиологические изменения, происходящие в организме, но и указывает на вероятность возрастающей роли этой системы при воспалении [4].

Известно, что АТФ принимает участие в воспалительной реакции, способствуя ее развитию [19, 50]. В исследовании воспалительного процесса в ткани мочевого пузыря человека было установлено наличие повышенной реакции рецепторов к АТФ [35]. Такая же реакция была выявлена З.Р. Вафиной и др. [4] в маточных трубах с острым гнойным воспалением. По данным названных авторов, АТФ в маточных трубах с острым гнойным сальпингитом вызывал концентрационно-зависимое увеличение сократительной активности, имеющее в концентрации 10^{-4} М достоверные различия при сравнении с сократительной активностью маточных труб без признаков воспаления и с хроническим воспалением. Результаты упомянутого исследования могут стать основой для дальнейшего изучения функционирования P1- и P2-рецепторов в маточных трубах с определением их подтипов, активность которых при воспалении изменяется.

В настоящее время имеются лишь единичные публикации, посвященные изучению роли воспалительных процессов в области маточных труб, которые способны изменять их анатомо-гистологическое строение, состояние рецепторного аппарата и в результате приводить к нарушениям их сократительной активности. Нам представляется перспективным в этом плане изучение влияния кампилобактеров на сократительную деятельность матки и роли пуринорецепторов. Значимость данному исследованию придает тот факт, что в доступной нам литературе мы не нашли работ, касающихся данной проблематики в комплексе.

Понимание механизмов воздействия кампилобактеров на сократительную деятельность матки и пуринорецепторный аппарат может способствовать появлению новых эффективных методов прогнозирования и ранней диагностики, а впоследствии и лечения аномалий родовой деятельности, и являться реальным резервом снижения перинатальной заболеваемости и смертности. Результаты такого исследования открывают новые перспективы в поиске лекарственных препаратов, влияющих на сократительную активность миометрия, с оригинальным механизмом действия, опосредуемым P2-рецепторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Родовая деятельность и ее регуляция. — СПб, 2006. — 387 с.
2. Айламазян Э.К. Акушерство. — СПб.: Специальная литература, 2005. — 527 с.
3. Бородин Ю.И., Миннуллин И.К., Минуллина Н.К. Кампилобактериозы в патогенезе заболеваний женской половой сферы //Казанский мед. ж. — 1999. — № 6. — С.439–440.
4. Вафина З.Р., Зиганшин А.У., Фаткуллин И.Ф., Рызванов А.А. Влияние АТФ и аденозина на сократительную активность маточных труб человека //Акуш. и гин. — 2004. — № 1. — С.44–47.
5. Вафина З.Р. Пуринорецептор-опосредованная регуляция сократительной активности маточных труб при воспалении: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 2004. — 19 с.
6. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки //Росс. вестн. акуш.-гинекол. — 2003. — № 2. — С. 21–27.
7. Ермошенко Б.Г., Дорофеева И.В., Шубич М.Г. Структурно-функциональные основы координации сократительной деятельности миометрия в родах (проводящая система матки) //Росс. вестн. акуш.-гинекол. — 2008. — № 5. — С.21–27.
8. Зефирова Т.П. К вопросу о влиянии хронической урогенитальной инфекции на характер родовой деятельности //Казанский мед. ж. — 2007. — № 2. — С.134–138.
9. Зефирова Т.П. Особенности сократительной активности матки у беременных с хронической урогенитальной инфекцией //Казанский мед. ж. — 2007. — № 5. — С.456–460.
10. Зиганшин А.У., Зефирова Ю.Т., Зайцев А.П. Участие простагландинов и оксида азота в АТФ-индуцируемых сокращениях матки у беременной //Казанский мед. ж. — 2003. — № 4. — С.295–298.
11. Зиганшин А.У., Аблаева Д.Н., Хасанов А.А. и др. Гексэстрол угнетает сократительные ответы изолированных фрагментов беременной матки человека, вызванные АТФ //Экспер. и клин. фармакол. — 2008. — № 6. — С.20–22.
12. Зиганшин А.У., Зайцев А.П., Зефирова Ю.Т. Нейрогенная регуляция сократительных ответов миометрия посредством P2-рецепторов //Неврологический вестник. — 2007. — № 4. — С.38–42.
13. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: руководство для врачей. — М., 2003. — 484 с.
14. Мальцева Л.И., Зефирова Т.П. Клиническое значение изменений миометрия у беременных с хронической специфической урогенитальной инфекцией //Росс. вестн. акуш.-гинекол. — 2006. — № 1. — С.20–24.
15. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Еще раз о «водителе ритма» и «нисходящей волне сокращения» миометрия в матке рожавшей женщины //Журн. акуш. и жен. бол. — 2008. — № 2. — С.125–137.
16. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. — М.—Волгоград, 1999. — 640 с.
17. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 240 с.
18. Barricordi O.R., Ferrari D., Melchiorri L. et al. An ATP-activated channel is involved in mitogenic stimulation of human T lymphocytes //Blood. — 1996. — Vol. 87. — P.682–690.
19. Bergstrom A., Fransson B., S.Lagerstedt A., Olsson K. Primary uterine inertia in 27 bitches: aetiology and treatment //J. Small. Anim. Pract. — 2006. — Vol. 47. — P.456–460.
20. Breathnach F., Geary M. Uterine atony: definition, prevention, nonsurgical management, and uterine tamponade //Semin Perinatol. — 2009. — Vol. 33, № 2. — P.82–87.
21. Burnstock G., Knight G. Cellular distribution and functions of P2 receptor subtypes in different systems //Internat. Rev. Cytol. — 2004. — P.31–304.
22. Burnstock G., Kennedy C. Is there a basis for distinguishing— two types of P2-pyriroceptor? //Gen. Pharmacol. — 1985. — Vol.16, № 5. P.433–440.
23. Burnstock G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling //Pharmacol. Rev. — 2006. — Vol.58. — P.58–86.
24. Burnstock G. Purine-mediated signalling in pain and visceral perception //Trends. Pharmacol. Sci. — 2001. — Vol.22. — P.182–188.
25. Cronstein B.N., Van de Stouwe M., Druska L. et al. Nonsteroidal antiinflammatory agents inhibit stimulated neutrophil adhesion to endothelium: adenosine dependent and independent mechanisms //Inflammation. — 1994. — Vol.18. — P.323–335.
26. Denton K.J., Clarke T. Role of Campylobacter jejuni as a placental pathogen //J. Clin. Pathol. — 1992. — Vol.45. — P.171–172.
27. Fang X., Wong S., Michell B.F. Effects of LPS and IL-6 on oxytocin receptor in non-pregnant and pregnant rat uterus //Am. J. Reprod. Immunol. — 2000. — Vol.44, № 2. — P.65–72.
28. Farrell D.J., Harris M.T. A case of intrauterine fetal death associated with maternal Campylobacter coli bacteraemia //J. Obstet. Gynaecol. — 1992. — Vol.32. — P.172–174.
29. Hutchings G. Hutchings G., Gevaert T., Deprest J. et al. The effect of ex-tracellular adenosine triphosphate on the spontaneous contractility of human myometrial strips //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2009. — Vol.143, № 2. — P.79–83.
30. Kuzniec S., Estenssoro A.E., Lima P. et al. //Rev Abdominal aortic aneurysm infected with Campylobacter fetus spp fetus. Report of a case and review of the literature. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao-Paulo. — 1995. — Vol.50. — P.284–288.
31. Mackler A.M., Ducsay T.C., Ducsay C.A., Yellon S.M. Effects of endotoxin and macrophage-related cytokines on the contractile activity of the gravid murine uterus //Biol. Reprod. — 2003. — Vol.69, № 4. — P.1165–1169.
32. Mayor S. 23% of babies in England are delivered by caesarean section //BMJ. — 2005. — Vol.330. — P.806–812.
33. Odendaal H.J., Popov I., Schoeman J., Crove D. Preterm labour—is Mycoplasma hominis involved? //S. Afr. Med. J. — 2002. — Vol.92. — P.235–237.
34. Palea S., Artibani W., Ostardo E. et al. Evidence for purinergic neurotransmission in human urinary bladder

affected by interstitial cystitis //J.Urol. (Baltimore). — 1993. — Vol.150. — P.2007–2012.

35. Rams T.E., Feik D., Stots J. *Campylobacter rectus* in human periodontitis //J. Oral. Microb. Immunol. — 1993. — Vol.8. — P.44–48.

36. Rasmussen S.J., Eckmann L., Quayle A.J. Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to Chlamydia infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis //J. Clin. Invest. — 1997. — Vol.99. — P.77–78.

37. Rauk Ph.N., Chiao J.P. Oxytocin signaling in human myometrium is impaired by prolonged exposure to interleukin-1 //Biol. Reprod. — 2000. — Vol.63. — P.846–850.

38. Samuelson U.E., Wiklund N.P., Gustafsson L.E. Dual effects of adenosine and adenosine analogues on motor activity of the human fallopian tube //Acta Physiol. Scand. — 1985. — Vol.125, № 3. — P. 369–376.

39. Samuelson U.E., Wiklund N.P., Gustafsson L.E. Endogenous purines may modulate adrenergic neurotransmission in the human fallopian tube // Neurosci. Lett. — 1988. — Vol.86, № 1. — P.51–55.

40. Shields S.G., Ratcliffe S.D., Fontaine P., Leeman L. et al. Dystocia in nulliparous women //Am. Fam. Physician. — 2007. — Vol.75, № 11. — P.1671–1768.

41. Svardby K., Nordstrom L., Sellstrom E. Primiparas with or without oxytocin augmentation: a prospective descriptive study //J. Clin. Nurs. — 2007. — Vol.16, № 1. — P.179–184.

42. Tabrichi R., Bedi S. Pharmacology of adenosine receptors in the vasculature //Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol.91. — P.133–147.

43. Ville Y. Premature delivery and inflammation //J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2001. — Vol.30. — P.12–16.

44. Zefirova J.T., Zefirova T.P., Ziganshin A.U. Effects of chronic specific urogenital infections on contractility of the human isolated pregnant myometrium //Autonomic Neuroscience. — 2002. — Vol.99. — P.58–61.

45. Ziganshin A.U., Kamaliev R.R., Grishin S.N. et al. Interaction of hydrocortisone with ATP and adenosine on nerve-mediated contractions of frog skeletal muscle // Eur. J. Pharmacol. — 2009. — Vol.607. — P.54–59.

46. Ziganshin A.U., Zefirova J.T., Zefirova T.P. et al. Potentiation of uterine effects of prostaglandin F2(alpha) by adenosine 5'-triphosphate //Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol.105. — P.1429–1436.

47. Ziganshin A.U., Zaitsev A.P., Khasanov A.A. et al. Term-dependency of P2 receptor-mediated contractile responses of isolated human pregnant uterus //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2006. — Vol.129. — P.128–134.

48. Ziganshina L.E., Ziganshin A.U., Hoile C.H., Burnstock G. Acute paw oedema formation induced by ATP: re-evaluation of the mechanisms involved //Inflamm. Res. — 1996. — Vol.45. — P.96–102.

Поступила 20.11.09.

THE PARTICIPATION OF PURINOCEPTORS AND INFECTIOUS PATHOLOGY IN DISTURBANCES OF UTERINE CONTRACTILE ACTIVITY DURING PREGNANCY

I.A. Bakirova, A.A. Khasanov, N.K. Minullina, F.K. Shakirova, D.N. Ablaeva

Summary

Presented was the current data on the role of adrenergic and purinergic nervous system in the regulation of labor activity, as well as inflammatory processes in the fallopian tubes that could change their anatomical and histological structure, the function of the receptor apparatus which can lead to disturbances of uterine contractile activity.

Key words: uterine contractile activity, β -adrenergic receptors, purinergic nervous system, P2 receptors, adenosine, extracellular adenosine 5'-triphosphate (ATP), infectious-inflammatory diseases, campylobacter.