

Циркин В.И.<sup>1</sup>, Анисимов К.Ю.<sup>2</sup>, Хлыбова С.В.<sup>3</sup>

## Бета-адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщины рожениц (обзор литературы)

1- ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, 2-ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург, 3- ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», г. Киров

*Tsirkin V.I., Anisimov K.Y., Khlybova S.V.*

## Beta-adrenoceptor inhibitory mechanism and its role in the regulation of uterine activity in pregnant women and mothers (review)

### Резюме

В обзоре представлены сведения о наличии бета-адренорецепторного ингибирующего механизма сократительной деятельности матки беременных и рожениц и перспективы управления состоянием бета-адренорецепторного ингибирующего механизма акушерской практике.

**Ключевые слова:** Сократительная деятельность матки, бета-адренорецепторный ингибирующий механизм

### Summary

This review presents information on the presence of beta-adrenoceptor inhibitory mechanism of uterine pregnancy and childbirth and prospects control the state of beta-adrenoceptor inhibitory mechanism in obstetric practice.

**Keywords:** Uterine activity, beta-adrenoceptor inhibitory mechanism

Представление о наличии бета-адренорецепторного ингибирующего механизма ( $\beta$ -АРИМ) было сформулировано в 1986 году [1]. К этому времени было завершено детальное изучение характера спонтанной и вызванной сократительной активности изолированного миометрия небеременных, беременных и рожаящих женщин [1,2,3,4], а также крысы [4], кролика [4] и свиньи [4,5]. Эти исследования показали, что миометрий женщин существенно отличается от миометрия крысы, кролика и свиньи по своим физиологическим свойствам, в том числе по частоте и амплитуде спонтанных сокращений, по реакции на ацетилхолин, окситоцин, серотонин, простагландины, брадикинин, гистамин. Но общим для всех является реакция на адреналин, который, независимо от эффектов, оказываемых им на миометрии небеременных, во время беременности угнетал амплитуду и частоту спонтанных сокращения миометрия женщин, крыс, кроликов и свиней, а в родах, наоборот, как правило, повышал их. К этому времени, как отмечено в нашей обзорной работе [6], было показано, что  $\beta$ -адренорецепторы, в том числе партусистен, способны были угнетать сократительную деятельность матки у женщин с признаками угрозы преждевременных родов, а введение женщинам в конце доношенной беременности  $\beta$ -адреноблокатора

пропранолола (обзидана) в отдельных случаях было способно индуцировать роды [6,7,8]. Наши исследования также показали, что шейка матки крысы [4,6], кролика [4,6] и свиньи [4,5,6] содержат гладкомышечные клетки, свойства которых существенно отличаются от свойств миоцитов рога матки, а также зависят от этапа репродуктивного процесса и вида животного. При этом адреналин во время беременности как правило, повышал сократительную активность миоцитов шейки матки, что способствовало реализации запирающей функции шейки матки, а в родах -релаксировал их.

Согласно концепции о  $\beta$ -АРИМ, у небеременных женщин в миоцитах матки экспрессированы альфа-адренорецепторы ( $\alpha$ -АР) и  $\beta$ -АР (преимущественно,  $\beta_2$ -АР), при этом доминирующей популяцией является  $\alpha$ -АР. Поэтому при воздействии адреналина изолированный миометрий небеременных женщин повышает частоту и амплитуду спонтанных сокращений. Очевидно, что такая реакция на адреналин не препятствует процессу оплодотворения, проходящему в маточной трубе. При беременности, вероятно, уже с первых дней от момента зачатия, за счет повышения продукции прогестерона и экспрессии в миометрии прогестероновых рецепторов типа В, в миоцитах матки возрастает экспрессия  $\beta_2$ -АР. Популяция

$\beta$ 2-АР становится доминирующей, в связи с чем адреналин угнетает спонтанную и вызванную (например, за счет механического раздражения) сократительную активность миоцитов матки. Тем самым создаются условия для развития эмбриона и вынашивания плода. Перед родами, когда экспрессия прогестероновых рецепторов типа В прекращается и эффективность прогестерона снижается, экспрессия  $\beta$ 2-АР уменьшается, но возрастает экспрессия  $\alpha$ -АР. Тем самым снимается ингибирующее влияние  $\beta$ -АРИМ на миометрий и происходит его активация за счет окситоцина, серотонина, гистамина и других утеростимуляторов, а также за счет катехоламинов, так как  $\alpha$ -АР вновь становится доминирующей популяцией. Так создаются условия для родовой деятельности. Это положение хорошо иллюстрирует реакция биоптатов миометрии на адреналин - если иссечение биоптата происходило при плановом кесаревом сечении, то в ответ на адреналин спонтанная сократительная активность либо угнеталась, либо не менялась, а если биоптат иссекался во время активной фазы родов, т.е. при экстренном кесаревом сечении, то в ответ на воздействие адреналина биоптат повышал свою сократительную активность. Чем больше был промежуток времени от начала родовой деятельности до кесарева сечения, тем сильнее была выражена стимулирующая реакция биоптата на адреналин. Косвенно это означает, что в процессе родовой деятельности продолжает снижаться экспрессия  $\beta$ -АР и возрастает экспрессия  $\alpha$ -АР.

Концепция о  $\beta$ -АРИМ преимущественно основана на представлении о том, что до настоящего времени известна лишь одна система, которая ингибирует спонтанную и вызванную сократительную активность - это  $\beta$ -АР и их агонисты, т.е. адреналин и норадреналин медиаторного или гормонального происхождения. Однако уже в 1986 году было предположено [1], что в эту систему должен входить еще один фактор, который должен препятствовать возможной десенситизации, т.е. развитию нечувствительности к агонистам  $\beta$ 2-АР. Его было предложено называть эндогенным сенсibilизатором  $\beta$ 2-АР, или ЭСБАР.

Итак, основными компонентами  $\beta$ -АРИМ, с нашей точки зрения являются  $\beta$ 2-адренорецепторы, их агонисты и ЭСБАР. Что известно и что неизвестно об этих компонентах?

Рецепторы. Известно, что миометрий небеременных и беременных женщин содержит  $\alpha$ -АР [9-12] и  $\beta$ -АР [10-15]. Однако до настоящего времени не получено доказательств относительного или абсолютного повышения экспрессии  $\beta$ 2-АР в миоцитах матки при беременности. Так, согласно Falkay G., Kovacs L. [14], концентрация  $\beta$ 2-АР в миометрии женщин по мере прогрессирования беременности не меняется. В то же время, как видно из представленных выше данных, при беременности возрастает эффективность активации  $\beta$ 2-АР миоцитов матки. Как можно объяснить этот феномен? Первое объяснение заключается в представлении о том, что исследования, проведенные в 80-ых годах, дали ошибочные результаты, т.е. эти данные требуют перепроверки. Наиболее ве-

роятно, что при изоляции миометрии для исследования не учитывалось необходимость наличия в среде прогестерона, который, с нашей точки зрения, повышает экспрессию  $\beta$ -АР. Не исключено также, что под влиянием прогестерона уменьшается экспрессия  $\alpha$ -АР и поэтому в конечном итоге эффективность активации  $\beta$ -АР возрастает несмотря на то, что их экспрессия при беременности, действительно, не увеличивается. Третье объяснение заключается в предположении, что экспрессия  $\beta$ -АР в миометрии женщин во время беременности может возрастать под влиянием йодсодержащих гормонов, в том числе тироксина, так как при его 180-минутном воздействии на изолированный миометрий крысы, так же, как и при воздействии сыворотки крови и околоплодных вод возрастает его  $\beta$ -адренореактивность [16-18]. Четвертое объяснение, которое не противоречит первым трем представлениям, заключается в предположении о том, что при беременности под влиянием прогестерона в миометрии возрастает содержание фактора, повышающего эффективность активации  $\beta$ 2-АР, т.е. эндогенного сенсibilизатора  $\beta$ 2-АР, или ЭСБАР. Наконец, мы не исключаем, что при беременности может возрастать содержание фактора, блокирующего  $\alpha$ -АР миометрии, так называемого эндогенного блокатора  $\alpha$ -АР, или ЭБААР.

ЭСБАР. В 1994 году было опубликовано первое сообщение из нашей лаборатории об обнаружении способности сыворотки крови беременных женщин повышать эффективность активации  $\beta$ 2-АР миометрии крысы [19], а первые журнальные публикации на эту тему появились в 1996 и 1997 году [20-22]. Детальное изучение сыворотки крови показало, что, судя по предельным титрам разведения, ЭСБАР-активность у женщин выше, чем у мужчин, при этом у женщин она особенно высокая при беременности, начиная уже с первого его триместра, а перед родами частично снижается [23]. Недавно было показано, что ЭСБАР-активность характерна и для сыворотки крови крыс-самок, а ее выраженность возрастает при повышении уровня прогестерона в крови, т.е. в фазу диэструса и метаэструса, а также при беременности [24]. Косвенно это означает, что прогестерон может вызывать рост продукции ЭСБАР. Но это утверждение требует экспериментального подтверждения. Чрезвычайно важно, что у человека ЭСБАР-активность характерна для околоплодных вод, которые, как известно [25], способны диффундировать к миометрию, а также для мочи, слюны и ликвора [23]. Все эти данные указывают на то, что, действительно, существенное повышение продукции ЭСБАР при беременности может повысить эффективность активации  $\beta$ 2-АР миоцитов матки и тем самым способствовать реализации  $\beta$ -АРИМ при беременности. К сожалению, до настоящего времени не изучена природа ЭСБАР, хотя, современный уровень развития науки позволяет это сделать. Вместе с тем, очевидно, что определение природы ЭСБАР позволило бы внедрить в клиническую практику мощный фактор, способствующий повышению эффективности активации  $\beta$ 2-АР миометрии и других структур.

В тоже время, при попытке изучить природу ЭС-

БАР, установлено, что, скорее всего, этот фактор является низкомолекулярным веществом, устойчивым к кипячению [6]. По этой причине были исследованы эффекты 20 аминокислот. На основании этих работ в 1998 году было сообщено о том, что ЭСБАР-активность проявляют три аминокислоты – гистидин, триптофан и тирозин – каждый в отдельности, причем в концентрациях, близких к тем, что имеется в цельной крови [26]. Четыре года спустя было показано, что подобную ЭСБАР-активность проявляет триметазидин или предуктал, и триметилгидразиния пропионата дигидрат или милдронат [27,28], которые, как известно [29], широко применяются в кардиологии, в том числе у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Все это позволило сформулировать представление об экзогенных аналогах ЭСБАР. Важно также подчеркнуть, что сыворотка крови как источник ЭСБАР, а также аналогично ЭСБАР, т.е. гистидин, триптофан, тирозин, предуктал и милдронат способны повышать эффективность активации  $\beta_2$ -АР миоцитов трахеи и бронхов [23], а также  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР миокарда человека [30,31] и  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР миокарда крысы, но при условии, что его  $\beta$ -адренореактивность искусственно снижена, например, лизофосфатидилхолином [32] или  $\beta$ -адреноблокаторами [33]. Для понимания физиологической роли ЭСБАР очень важны данные, полученные при исследовании изолированного миометрия крысы, которые свидетельствуют о том, что сыворотка крови небеременных и беременных женщин как источник ЭСБАР, а также его аналоги, в том числе гистидин, триптофан, тирозин, предуктал и милдронат способны снимать десенситизацию, или препятствовать ее развитию при длительном воздействии адреналина на миоэпителий [34,35], способны восстанавливать эффективность активации  $\beta$ -АР, сниженную озоном [23,27,36,37] или лизофосфатидилхолином [38], существенно снижать эффект  $\beta$ -адреноблокаторов типа пропранолола и атенолола [35,39], в том числе при совместном действии сыворотки крови как источника ЭСБАР и одного из аналогов ЭСБАР, т.е. гистидина, триптофана, тирозина и предуктала [40]. Эффективность аналогов ЭСБАР, помещенных в сыворотку крови, указывает также на то, что эти аналоги должны проявлять ЭСБАР-активность и при введении в организм женщины [40]. Чрезвычайно важно, что сыворотка крови беременных женщин, так же, как и аналоги ЭСБАР, в частности, гистидин проявляли  $\beta$ -адреносенсибилизирующую активность и в отношении миоэпителия беременных женщин, полученного при плановом кесаревом сечении – они повышали способность адреналина оказывать ингибирующее влияние на спонтанные сокращения изолированного миоэпителия [23, 41].

Исследования, проведенные в нашей лаборатории в опытах с миоэпителием крысы, а также с миокардом крысы и человека позволили предположить, что ЭСБАР и его аналоги проявляют бета-адреносенсибилизирующее действие, т.е. повышают эффективность активации  $\beta_2$ -АР и, вероятно,  $\beta_1$ -АР за счет взаимодействия с определенным сайтом адренорецептора, вследствие чего аллостерически повышается сродство  $\beta$ -АР к адреналину, а также за счет восстановления передачи сигнала от рецептора к

внутриклеточным эффекторам, т.е. к Са- каналам и к Са-наосам [23,30,31,32, 33, 35,38,40]. Поэтому ЭСБАР и его аналоги предложено рассматривать в качестве внеклеточных и внутриклеточных шаперонов, т.е. восстановителей функциональной активности белков за счет восстановления их конформационной структуры [30-33,35,38,40] Не случайно, гистидин уже давно используется в качестве обязательного компонента консервирующего раствора при трансплантации органов, в частности сердца [42].

Первоначально мы полагали, что ЭСБАР представляет собой комплекс гистидина, триптофана и тирозина [6,43]. Поэтому мы ожидали, что при беременности, учитывая рост ЭСБАР- активности сыворотки крови, должно возрастать содержание гистидина, триптофана и тирозина. Однако исследование содержания этих трех аминокислот у небеременных и беременных женщин не подтвердило это предположение [44,45]. Так, концентрация в крови гистидина у небеременных, беременных (I,II и III триместры) и рожениц составил соответственно 27,9; 23,8;25,3; 25,3 и 26,4 мг/л; концентрация триптофана – 9,7; 16,5; 9,1; 10,2 и 6,2 мг/л, а концентрация тирозина – соответственно 15,3; 11,3; 13,2; 10,0 и 12,3 мг/л. Поэтому был сделан вывод, что эти три аминокислоты не являются по своей природе ЭСБАР.

ЭСААР, ЭБААР и другие эндогенные модуляторы хемореактивности. После открытия способности сыворотки крови и других жидких сред организма усиливать эффективность активации  $\beta$ -АР, свидетельствующего о существовании ЭСБАР, была установлена способность сыворотки крови модулировать эффекты активации М-холинорецепторов, в частности полностью блокировать их подобно атропину, что объяснялось наличием в крови эндогенного сенсибилизатора М-холинорецепторов, или ЭБМХР [23,27,37,46-50], а также была показана способность сыворотки крови повышать эффективность активации альфа-адренорецепторов [28,51] и гистаминовых рецепторов [51,52]. Все это позволило предположить существование в организме человека и животных системы эндогенной модуляции, регулирующей деятельность периферических автономных нервных структур, в том числе наличие эндогенного сенсибилизатора  $\alpha$ -адренорецепторов, или ЭСААР, и эндогенного блокатора  $\alpha$ -адренорецепторов, или ЭБААР [23,28,53]. Используя в качестве тест – объекта циркулярные сегменты аорты крысы нами [54,55] была исследована способность различных разведений сыворотки крови влиять на сократительные эффекты адреналина и фенилэфрина, которые реализовались за счет активации  $\alpha$ -АР. Было установлено, что сыворотка крови небеременных и беременных женщин увеличивает способность адреналина и фенилэфрина повышать тонус циркулярных полосок аорты крысы, что объясняется наличием в крови эндогенного сенсибилизатора  $\alpha$ -АР, т.е. ЭСААР. Судя по титрам разведения, при котором сыворотка оказывала такой эффект, эта потенцирующая активность у 1000-кратных разведений сыворотки в I и II триместре беременности была явно ниже, чем у небеременных женщин и у женщин в III триместре, хотя эффекты 500-, 100- и 50 –

кратных разведении были такими же, как у этих женщин. Эти данные позволили утверждать, что уменьшения адреносенсибилизирующей активности в I и II триместрах беременности обусловлено появлением в крови эндогенного блокатора  $\alpha$ -АР т.е. ЭБААР. Очевидно, что накануне родов его содержание падает. Показано [38,56], что повышение в среде лизофосфатидилхолина также повышает эффективность активации  $\alpha$ -АР миоцитов аорты крысы. Косвенно это означает, что ЭСААР-активность сыворотки крови может быть следствием наличия в крови лизофосфатидилхолина. Важно, что лизофосфатидилхолин одновременно снижает эффективность активации  $\beta$ -АР миометрия крысы [38].

Агонисты  $\beta$ -адренорецепторов. Известно [57], что матка небеременных женщин получает два вида адренергических волокон - «короткие», являющиеся аксонами симпатических нейронов, локализованных во влагалище, и «длинные», которые являются аксонами нейронов симпатических ганглиев. «Короткие» волокна иннервируют преимущественно миоциты матки, а «длинные» - миоциты сосудов матки. При беременности уже на 14-15-й неделях снижается число адренергических нервных волокон «короткого» типа и концу беременности они вообще отсутствуют в матке. Это явление, как известно, получило название «физиологической» десимпатизации матки. «Длинные» волокна сохраняются дольше - они исчезают лишь к моменту родов. Исходя из этих данных следует, что при беременности медиатор адренергических волокон не может быть агонистом  $\beta$ -АР миометрия. Однако с нашей точки зрения [6,58], при беременности денервация матки не происходит, а происходит конверсия медиатора, т.е. меняется природа медиатора, по которому и выявляется наличие адренергических волокон - вместо норадреналина в адренергических синапсах медиатором, возможно, становится либо адреналин, либо эндогенный  $\beta$ -адреномиметик (ЭБМ), отличающийся от адреналина и норадреналина, либо тирозин как предшественник адреналина и норадреналина и выступающий в этот период в роли эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -АР, т.е. ЭСБАР. Не случайно, очевидно, отмечают [59], что для миометрия человека характерным является наличие неспецифической флюоресценции, которая затрудняет выявление катехоламинергических волокон. Мы не исключаем, что эта флюоресценция отражает наличие в миометрии эндогенного  $\beta$ -адреномиметика. При разработке этой гипотезы было показано [58], что при трансуральной электростимуляции миометрия беременных женщин серией импульсов генерируется внеочередное фазное сокращение, которое, однако, возникает не сразу, а с латентным периодом, который соответствует длительности серии импульсов. Это означает, что в нервных окончаниях выделяется тормозной медиатор. Оказалось, что перфузат, оттекающий от таких полосок, проявляет ЭСБАР-активность, т.е. он усиливает эффективность активации  $\beta$ -АР тест-объекта, в качестве которого использовался миометрий крысы. В биоптатах миометрия небеременных женщин оба этих феномена были выражены слабо. Эти данные позволили говорить, что при беременности в нервных окончаниях

появляется особый тормозной медиатор (эндогенный  $\beta$ -адреномиметик?) и одновременно вырабатывается ЭСБАР, роль которого, вероятно, выполняет тирозин. Благодаря тирозину эффективность активации  $\beta$ -АР возрастает и не наблюдается явление десенситизации.

Представление о существовании эндогенного  $\beta$ -адреномиметика, отличного от норадреналина и адреналина, в нервных окончаниях, в крови и в околоплодных водах было высказано в 1986 году [1]. Для доказательства его существования в опытах с миометрием небеременных крысы была исследована способность сыворотки крови небеременных, беременных и рожаящих женщин оказывать прямой ингибирующий эффект, снимаемый пропранололом [6,8,21,60,61]. Эти исследования показали, что сыворотка крови небеременных женщин чаще всего вызывает выраженную стимуляцию сократительной активности продольных полосок рога матки небеременных крыс, а сыворотка крови беременных женщин, наоборот, проявляет, как правило, миоцитингибирующий эффект, т.е. угнетает спонтанную сократительную активность таких полосок. Это эффект во многих случаях блокировался или предотвращался пропранололом. Все это послужило основанием говорить о наличии в крови эндогенного  $\beta$ -адреномиметика, или ЭБМ [6,8,21,60,61]. Было также показано, что подобный фактор содержится и в околоплодных водах, особенно, если они получены до начала родовой деятельности [6,21,61]. Однако тот факт, что в части опытов пропранолол не блокировал ингибирующий эффект сыворотки крови или околоплодных вод, позволял говорить о наличии в крови эндогенного ингибитора сократимости миоцитов, или ЭИСМ и его антипода - эндогенного активатора сократимости миоцитов, или ЭАСМ [23,48,62-66]. Очевидно, что часть миоцитингибирующей активности, которую проявляет сыворотка крови, может быть следствием наличия в крови ЭБМ. Таким образом, исследования до настоящего времени не отвергают гипотезу о наличии ЭБМ. Изучение природы миоцитингибирующей активности привели к важному представлению о том, что ЭИСМ (как и ЭБМ) продуцируется под влиянием прогестерона, поэтому наличие в крови ЭИСМ косвенно указывает на эффективность активации прогестероновых рецепторов типа В [63-66]. Не исключается также, что по своей природе ЭИСМ может быть прогестероном, так как прогестерон может ингибировать спонтанную активность изолированного миометрия человека и животных [67-69]. В целом, мы полагаем, что эндогенный ингибитор сократимости миоцитов (ЭИСМ), компонентом которого, вероятно, является и ЭБМ, блокирует генерацию спонтанных сокращений миоцитов матки как за счет прямого воздействия на Са-транспортирующие механизмы (Са- каналы различной природы?, Са- насосы?), так и за счет активации  $\beta$ -АР миоцитов в связи с наличием в составе ЭИСМ эндогенного  $\beta$ -адреномиметика (ЭБМ). При этом, очевидно, что вклад ЭБМ в процесс ингибирования может быть решающим. При беременности вследствие повышения содержания ЭИСМ в крови и появления его в околоплодных водах, его воздействие на миоциты матки

существенно возрастает, что и приводит к ингибированию сократительной деятельности матки. Очевидно, что по мере прогрессирования беременности роль ЭИСМ (в том числе ЭБМ как его компонента) возрастает. Общеизвестно, что отслойка плодного пузыря, как правило, повышает СДМ. Способность ЭБМ ингибировать СДМ при беременности возрастает под влиянием эндогенного сенситизатора бета-адренорецепторов (ЭСБАР), который вместе с ЭИСМ диффундирует к миоцитам матки из крови и околоплодных вод. Косвенным подтверждением такого предположения является хорошо известный факт, в том числе установленный в наших исследованиях [4,6] – спонтанная сократительная активность полосок миометрии небеременных крыс или небеременных женщин появляется уже через 10-15 минут от момента помещения полосок в перфузионную камеру, в то время как у полосок миометрии беременных крыс - через 20-30 минут, а у полосок миометрии беременных женщин - через 1,5-2 часа. Иначе говоря, спонтанная активность появляется после удаления из миометрии ЭИСМ и ЭБМ (как его компонента), а также после удаления ЭСБАР. Мы также не исключаем, что ЭБМ и ЭСБАР за счет нейронального захвата попадают в терминалы адренергических нервов, где и накапливается вместо адреналина и норадреналина. Когда возникает острая необходимость снизить чрезмерную СДМ, за счет миометрального рефлекса происходит выделение медиатора, т.е. ЭБМ и комедиатора - ЭСБАР, что и вызывает необходимый ингибирующий эффект.

Шалапина В.Г и соавт.[57] обратили внимание на роль хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников и паранглиев матери и плода, в том числе поясничного аортального паранглия или органа Цуккеркандля в регуляции сократительной деятельности матки, детально исследованного еще 1930 году Г Ивановым. По данным этого автора, как отмечают Шалапина В.Г и соавт. [57], орган Цуккеркандля имеется у эмбрионов, плодов и новорожденных. Его редукция начинается лишь через 1-1,5 года после рождения. Физиологическая активность органа Цуккеркандля обнаруживается с 6-7 месяца внутриутробной жизни, а максимального значения она достигает к моменту родов. Не исключено, что подобно ацетилхолину, который продуцируется плацентой в больших количествах, адреналин также усиленно продуцируется плодом, в частности органом Цуккеркандля, что, с одной стороны, необходимо для нормального развития плода, а с нашей точки зрения, и для торможения СДМ. Очевидно, что и надпочечники плода также вносят свой вклад в продукцию адреналина - согласно данным Wilburn L., Jaffe R. [70], надпочечники плода человека до 16-й недели содержат около 1100 нг катехоламинов в расчете на железо, а после 21-й недели еще больше, причем, на протяжении всей беременности адреналин продуцируется в таких же количествах, что и норадреналин.

Таким образом, вопрос, касающийся агонистов  $\beta$ -АР, благодаря которым реализуется  $\beta$ -АРИМ, остается открытым. Очевидно, что в этом качестве могут выступать адреналин и норадреналина хромаффинного

происхождения, а также так называемый эндогенный  $\beta$ -адреномиметик, отличный по своей природе от адреналина и норадреналина, который совместно с эндогенным ингибитором сократимости миоцитов (ЭИСМ) тормозит спонтанную и вызванную сократительную активность миометрии беременных женщин.

В нашем обзоре мы не касаемся детально относительно влияния  $\beta$ -АРИМ на состояние шейки матки, так как на сегодня прямые данные о состоянии адренергического аппарата шейки матки беременных женщин, в частности, о числе  $\alpha$ - и  $\beta$ -АР в их миоцитах, в литературе отсутствуют. Учитывая наши данные в отношении адренореактивности миоцитов циркулярной мускулатуры шейки матки крысы, кролика и свиньи [4,5,6] и известные данные о способности простагландинов повышать зрелость шейки матки и в целом, индуцировать родовую деятельность [25], мы полагаем, что бета-АРИМ не должен препятствовать реализации запирающей функции шейки матки. Это возможно по двум причинам: 1) этот механизм не оказывает тормозного влияния на активность  $\alpha$ -АР шейки матки, благодаря которым повышается запирающая функция шейки; 2) этот механизм активирует  $\beta$ 1-АР и  $\beta$ 2-АР миоцитов шейки матки, которые, подобно  $\beta$ 1-АР и  $\beta$ 2-АР кардиомиоцитов, при своей активности повышают сократительную активность миоцитов шейки матки, что также может способствовать реализации запирающей функции шейки. Таким образом, в рамках концепции о  $\beta$ -АРИМ необходимо детально оценить наличие  $\alpha$ -АР и  $\beta$ -АР в миоцитах шейки матки беременных женщин и их функциональную роль.

Предродовые изменения  $\beta$ -АРИМ. Возвращаясь к гипотезе о  $\beta$ -АРИМ, целесообразно изложить и наши представления о предродовом снижении силы этого механизма, что является одной из причин индукции родовой деятельности. Мы полагаем, учитывая данные литературы о снижении перед родами экспрессии прогестероновых рецепторов типа В [71], что накануне родов в результате снижения эффективности действия прогестерона через рецепторы типа В, уменьшается экспрессия бета-АР и продукция ЭСБАР, одновременно повышается экспрессия эстрогеновых рецепторов типа альфа, ER $\alpha$  [72], что повышает экспрессию  $\alpha$ -АР. Это приводит к повышению относительного влияния  $\alpha$ -АР и к снижению степени ингибирующего влияния  $\beta$ -АР на миоциты матки, т.е. к снижению влияния  $\beta$ -АРИМ на миометрий. Это создаст возможность реализации спонтанной сократительной активности миометрии и появления способности активироваться под влиянием окситоцина, серотонина, гистидина и даже катехоламинов. Предродовая активация синтеза простагландинов F $2\alpha$  и E $2$ , которая возникает за счет экспрессии циклооксигеназы вследствие утраты ингибирующего влияния прогестерона, с одной стороны, способствует созреванию шейки матки, а с другой, - снижает эффективность активации  $\beta$ -АР, т.е. выступает в роли эндогенного блокатора  $\beta$ -АР. Именно по этой причине простагландины, как известно [25], эффективны как индукторы родовой деятельности, причем эта их эффективность намного выше, чем эф-

фективность пропранолола как индуктора родовой деятельности. В этом аспекте следует привести наши данные о том, что простагландины F2 $\alpha$  и E2 сами по себе не влияют на сократительную активность изолированного миометрия беременных женщин и рожеиц [6,73], хотя повышают сократительную активность миометрия беременных и рожающих крыс, кроликов и свиной [4,5,6] В экспериментах с изолированным миометрием крыс было показано [6,74], что при его длительной перфузии простагландином F2 $\alpha$   $\beta$ -адренореактивности существенно снижается, а обратимость этого процесса определяется длительностью воздействия. Не исключено, что ПГФ2 $\alpha$  и ПГЕ2 могут также повышать эффективность активации  $\alpha$ -АР. В эксперименте показано, что эффективность активации  $\beta$ -АР изолированного миометрия крысы снижается под влиянием гипоксии [6,74]. Лизофосфатидилхолин, который, как известно [75], накапливается при активации перекисного окисления, понижает эффективность активации  $\beta$ -АР миометрия [38] и одновременно усиливает эффективность активации альфа-АР [56]. Выше уже говорилось о том, что накануне родов снижается содержание эндогенного блокатора  $\alpha$ -АР, или ЭБААР [54,56], что также способствует снятию  $\beta$ -АРИМ. Таким образом, вероятно, существует несколько вариантов снижения степени воздействия  $\beta$ -АРИМ на миометрий беременных женщин перед спонтанными срочными родами.

Оценка состояния  $\beta$ -АРИМ в клинической практике. Еще в 1989 году для оценки состояния  $\beta$ -АРИМ был предложен партусистеновый тест [76], который состоял в определении степени угнетения фоновой сократительной деятельности матки, регистрируемой при наружной гистерографии под влиянием внутривенного 5-минутного капельного введения  $\beta$ -адреномиметика партусистена со скоростью 0,00125 мг в минуту. Этот тест демонстрирует, что по мере приближения к сроку родов способность партусистена угнетать фоновую активность снижается, достигая минимальных значений в начале активной фазы первого периода родов. Это, с одной стороны, говорит о предродовом снижении силы  $\beta$ -АРИМ, а с другой стороны - позволяет оценивать характер состояния этого механизма. Этот тест оказался информативным при диагностике состояния  $\beta$ -АРИМ к женщинам с угрозой преждевременных родов [6, 77] - у части женщин этот тест в ряде случаев был отрицательным, т.е. не сопровождался выраженным торможением СДМ, что свидетельствовало о существенном снижении влияния  $\beta$ -АРИМ на миометрий.

Для диагностики состояния  $\beta$ -АРИМ у женщин накануне родов или во время латентной фазы первого периода рода (в частности, с целью прогнозирования возможности развития слабости родовой деятельности) был предложен обзидановый (пропранололовый) тест, который заключается в регистрации сократительной деятельности матки при внутривенном введении 2,5-5,0 мг обзидана со скоростью 1 мг/мин [6, 8,78] или при введении в течение 1 минуты 0,05 мг обзидана [6,79]. Этот тест показал, что чем меньше сила  $\beta$ -АРИМ, тем выраженная активация СДМ в ответ на введение блокатора  $\beta$ -АР.

Этот тест выявил, что у женщин со слабостью родовой деятельности сила  $\beta$ -АРИМ сохраняется более высокой, чем у женщин с неосложненным течением родовой деятельности [6, 79] - при слабости родовой деятельности такая доза блокатора не влияла на СДМ. Хотя партусистеновый и обзидановый тесты позволяли непосредственно оценивать состояние  $\beta$ -АРИМ у женщин, однако они не нашли практического применения по многим причинам, в том числе в связи с инвазивностью, с необходимостью применения наружной гистерографии и возможностью получения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Кардиоинтервалография как метод оценки состояния бета-АРИМ. Другим направлением в оценке состояния  $\beta$ -АРИМ является использование метода кардиоинтервалографии, или КИГ, на основе применения таких диагностических комплексов как «Валента» (фирма НЕО, С-Пб.) или «Нейрон-Спектр -3» (фирма «Нейрософт», Иваново). Этим методом было показано [80-91], что уже в I триместре беременности вариабельность сердечного ритма (ВСР), судя по величине интервала RR и многих других параметров, оценивающих изменение этого интервала на протяжении 5 - минутной регистрации, существенно снижается, достигая минимума во II триместре беременности. Это состояние наблюдается и в III триместре, но за 5-10 дней до спонтанных срочных родов ВСР возрастает, приближаясь к уровню, характерному для небеременных женщин, но не достигают его. И лишь на 5 сутки после родов ВСР достигает значений, характерных для небеременных женщин. Все эти данные указывают на то, что при беременности эффективность активации  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-АР возрастает и/или снижается эффективность активации его М-холинорецепторов. Так как, согласно нашим данным, у женщин во время беременности возрастает содержание эндогенного сенситизатора  $\beta$ -АР, т.е. ЭСБАР, а содержание эндогенного блокатора М-холинорецепторов, т.е. ЭБМХР, не меняется [6, 23,79,92], то был сделан вывод о том, что снижение ВСР при беременности, прежде всего, связано не с повышением активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, как считали отдельные авторы, также наблюдавшие этот феномен [93-95], а с повышением эффективности активации  $\beta$ 1-и  $\beta$ 2-АР миокарда под влиянием ЭСБАР. Иначе говоря, характер изменения ВСР, согласно нашим представлениям, преимущественно отражает уровень продукции ЭСБАР. Следует отметить, что в экспериментах с изолированным миокардом лягушки [81] и крысы [32,33] показано, что ЭСБАР и его аналоги, включая гистидин, триптофан, тирозин, и милдронат, повышают эффективность активации  $\beta$ 1-и  $\beta$ 2-АР, особенно, если она искусственно снижена, например, лизофосфатидилхолином [32] или адреноблокатором [33]. Важно подчеркнуть, что при слабости родовой деятельности, которую мы расцениваем как следствие недостаточного снижения силы  $\beta$ -АРИМ, предродовое частичное восстановление ВСР выражено в меньшей степени, чем при неосложненном течении беременности [85-88]. Это послужило основой для создания способа прогнозиро-

вания слабости родовой деятельности [96]. Кроме того, было показано, что у женщин с угрозой преждевременных родов вариабельность сердечного ритма более высокая, чем у женщин с неосложненным течением беременности; это указывает на снижение силы  $\beta$ -АРИМ при данном акушерском осложнении [92]. В целом, с учетом неинвазивности и безопасности для матери и плода метода кардиоинтервалографии (КИГ), а также с учетом промышленного программно-аппаратного обеспечения реализации этого метода можно говорить о перспективности его применения для оценки состояния  $\beta$ -АРИМ у беременных женщин.

Перспективы управления состоянием  $\beta$ -АРИМ в акушерской практике. С нашей точки зрения, для акушерства является весьма перспективным создание препарата, позволяющего провести ингибирование сократительной деятельности матки при угрозе преждевременных родов. Как известно, применение  $\beta_2$ -адреномиметиков не всегда бывает успешным [25]. Это может быть связано с низкой эффективностью активации  $\beta_2$ -АР миоцитов матки. В таких случаях, очевидно, что  $\beta_2$ -адреномиметики (например, гинипрал) должны вводиться совместно с аналогом ЭСБАР, например, с милдронатом, или с триптофаном, или другими препаратами, которые могут быть специально созданы для этих целей. Не исключено, что и при высокой чувствительности  $\beta_2$ -АР миоцитов матки к  $\beta_2$ -адреномиметикам, их следует вводить совместно с сенситизаторами прямого действия, т.е. с аналогами ЭСБАР. В этом случае доза  $\beta_2$ -адреномиметика может быть на порядок снижена за счет повышения эффективности активации  $\beta_2$ -АР. Так как милдронат как один из аналогов ЭСБАР на сегодня является препаратом, прошедшим достаточно большую клиническую апробацию в кардиологии [29], а в последние годы - и в пульмонологии для снятия симптомов бронхиальной астмы [97], то очевидна необходимость оценки возможности применения милдроната в акушерстве, в том числе определения его безопасности для матери и плода. Перспективно также создание аналогов ЭСБАР на основе триптофана, гистидина или тирозина. Таким образом, в настоящее

время перед фармакологами стоит задача по созданию эффективного и безопасного лекарственного средства, направленного на повышение эффективности активации  $\beta_2$ -АР. Перспективно также при лечении угрожающих преждевременных родов применение блокаторов  $\alpha$ -АР, так как в этом случае создаются условия для повышения относительного доминирования  $\beta_2$ -АР в миометрии.

Другим направлением по использованию концепции о  $\beta$ -АРИМ в акушерской практике является управление (регуляция) состояния бета-АРИМ при слабости родовой деятельности и при дискоординированной родовой деятельности. Подтетенев А.Д. и соавт. [98], исходя из представления о том, что дискоординация родовой деятельности является результатом избыточного предродового снижения эффективности активации  $\beta_2$ -АР, применили милдронат для коррекции данного акушерского осложнения и получили хороший клинический эффект. С другой стороны, с позиций  $\beta$ -АРИМ, слабость родовой деятельности является следствием недостаточного предродового снижения эффективности влияния этого механизма. Очевидно, что применение селективных  $\beta_2$ -адреноблокаторов как дополнение к инфузии окситоцина или простагландина в этих условиях может быть весьма эффективным, особенно учитывая возможности прогнозирования развития слабости родовой деятельности на основе информации, получаемой при клиническом наблюдении и при проведении кардиоинтервалографии [80-88,96] ■

*Циркин В.И. д.м.н. профессор кафедры физиологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет». Анисимов К.Ю. к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет». Хлыбова С.В. д.м.н. доцент заведующая кафедрой акушерства и гинекологии постдипломного образования ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Автор, ответственный за переписку - Анисимов К.Ю. Екатеринбург 620100 ул.Бальшакова 13-165, тел.89126445280, e-mail kuanisimov@mail.ru*

## Литература:

1. Циркин В.И., Медведев Б.И., Плеханова Л.М., Рыбалова Л.Ф., Шаймарданов Х.А. Роль  $\alpha$ -адренорецепторного ингибирующего механизма в регуляции сократительной деятельности матки женщины // Акуш. и гинек. - 1986. -  $\alpha$  1. С. 19-21.
2. Циркин В.И., Сашенков С.Л., Филимонов В.Г., Медведев Б.И., Анисимов К.Ю. Оценка функционального состояния изолированного миометрия небеременных и беременных женщин и рожениц // Акуш. и гинек.-1981. -  $\alpha$  12. - С. 33-36.
3. Циркин В.И., Медведев Б.И., Филимонов В.Г., Плеханова Л.М. Влияние простагландинов на сократительную активность изолированного миометрия женщин // Акуш. и гинек.-1986. -  $\alpha$  9. - С. 54-58.
4. Циркин В.И. Регуляция сократительной деятельности матки человека и животных // Автореф. дисс... д.м.н., Казань, 1987 - 35 с
5. Циркин В.И. Сократительные свойства гладкомышечных клеток рога, шейки и широкой связи матки свиньи // Физиолог. ж. СССР им. Сеченова И.М. - 1986. - Т. 72,  $\alpha$  6. - С. 818-829.
6. Циркин В.И., Дворянский С.А., Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). - Киров, 1997. - 270 с.
7. Дуда И.В. Нарушения сократительной деятельности матки.- Минск: Беларусь, 1989.- 224 с.
8. Помаскин И. Н. Клинико-экспериментальная характеристика бета-адренорецепторного ингибирующего механизма у беременных и рожениц.- / Автореф. дис.... к.м.н. Омск,1990.- 19 с.
9. Jacobs M., Hayashida D., Roberts J. Human myometrial adrenergic receptors during pregnancy: identification of the alpha-adrenergic receptor by 3Hdihydroergocryptine binding // Amer. J. Obst. Gynecol.- 1985.- Vol 152,  $\alpha$  6,

- pt 1.- P. 680- 684
10. Berg G., Andersson K., Ryden G. Alpha - adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol.- 1986.- Vol 154, u 3.- P. 601- 606
  11. Bottari S., VoKaer A., Kaiver E., Lescrainier J., Vauquelin G. Regulation of alpha- and beta -adrenergic receptor subclasses by gonadal steroids in human myometrium // Acta Physiol Hung.- 1985.- Vol 65, u 3.- P. 335-346.
  12. Bottari S., Severne Y., Kaiver E., Lescrainier J., Roberts J., Vauquelin G. Myometrial  $\alpha_1$ -adrenoceptors are detectable only in the midfollicular phase // J. Clin. Endocr. and Metab.-1986.- Vol 62, u 6.- P. 1220- 1226.
  13. Hayashida D., Leung R., Goldfein A., Roberts J. Human myometrial adrenergic receptors: identification of the  $\alpha$ -adrenergic receptor by 3Hdihydroalprenolol binding // Amer. J. Obstet. Gynecol.- 1982.- Vol 142, u 4.- P. 389- 393.
  14. Falkay G., Kovacs L. Characterization of beta- adrenergic receptors in human muometrium and placenta // Acta Physiol Hung. 1985.- Vol 65, u 4.- P. 491- 495.
  15. Dattel B., Lam F., Roberts J. Failure to demonstrate decrease b-adrenergic receptor concentration or decrease against efficacy in term or preterm human parturition // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1986.- Vol 154, u 2.- P. 450 - 456
  16. Сазанов А.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Влияние длительной экспозиции изолированного миометрия небеременных крыс в сыворотке крови беременных женщин на его сократительную активность и  $\alpha$ -адренореактивность // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.- 2000а.- Том 86, u 1.- С. 103-112.
  17. Сазанов А.В., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И., Дворянский С.А. О наличии эндогенного активатора синтеза  $\alpha$ -адренорецепторов (модулятора  $\alpha$ -адренореактивности косвенного действия) в сыворотке крови и околоплодных водах человека // Доклады РАН.-2000б.-Том 372, u 2.- С
  18. Сазанов А.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Возможное участие тироксина в регуляции бета-адренореактивности миометрия // Акушерство и гинекология.- 2001.- u 1.- С. 45-47.
  19. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ведерникова С.Л., Неганова М.А., Соловьева Э.Ю., Шушканова Е.Г., Видякина Г.Я., Братухина С.В. Эндогенный бета-адреносенситизирующий компонент бета-адренорецепторного ингибирующего механизма // Акт. вопр. клин. педиатрии, акуш и гинекологии: Мат. 3-й научной конференции Ки-ровского медицинского института, 29-30 сент.1994, -Киров, 1994, - с. 482-483.
  20. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д., Заугольни-ков В.С., Сизова Е.Н. Повышение  $\alpha$ -адренореактивности коронарных артерий под влиянием сыворотки крови // Доклады Академии наук-1996.- Том 351, u 4.- С. 565-566.
  21. Циркин В.И., Дворянский С.А., Джергения С.Л., Братухина С.В., Неганова М.А., Сизова Е.Н., Видякина Г.Я.  $\alpha$ -Адреномиметические и  $\alpha$ - адреномодулирующие свойства мочи человека // Физиология человека.-1997а.-Т.23, u 5. С. 85-92.
  22. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Дворянский С.А., Братухина С.В., Морозова М.А., Сизова Е.Н., Шушканова Е.Г. Эндогенный сен-сibilitизатор  $\alpha$ -адренорецепторов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология.-1997.-выпуск 1.- С. 74-84.
  23. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов  $\alpha$ -адрено- и М-холинореактивности.- Киров: Изд-во ВСЭИ, 2006.-183 с.
  24. Колчанова О.В. Бета-адреномодулирующая активность сыворотки крови крысы в зависимости от фазы эстрального цикла и наличия беременности // Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике: Материалы X Всероссийской молодежной научной конференции ИФ Коми НЦ УоО РАН, - Сыктывкар, 2011.- С. 92-95
  25. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е. Савельева, Г.М. Акушерство. Национальное руководство - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1218 с.
  26. Ноздрачев А.Д., Туманова Т.В., Дворянский С.А., Циркин В.И., Дармов И.В., Дробков В.И. Активность ряда аминокислот как возможных сенситизаторов  $\alpha$ -адренорецепторов гладкой мускулы // Доклады РАН.-1998.- Том 363, u 1.- С. 133-136.
  27. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Дворянский С.А. Изучение роли эндогенных модуляторов хемореактивности в регуляции коронарного кровотока // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.- 2002.- Т. 88, u 7.- 856-864.
  28. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н., Дворянский С.А., Сазанов М.Л. Система эндогенной модуляции, регулирующая деятельность периферических автономных нервных структур // Доклады РАН.-2002.- Т. 383, u 5.- С. 698-701.
  29. Гордеев И.Г., Люсов В.А., Ильина Е.Е. Ильина Е.Е., Баяндян Н.Л., Кузнецовский Ф.В. Нарушение сократимости миокарда левого желудочка у больных после коронарного шунтирования. Методы ее коррекции // Кардиология.-2007.-Том 47, u 2. С.22-24.
  30. Коротаева К.Н., Вязников В.А., Циркин В.И., Костяев А.А. Влияние сыворотки крови человека на сократимость и  $\alpha$ -адренореактивность изолированного миокарда человека // Физиология человека.- 2011.- Т. 37, u 2.- С. 1-9.
  31. Коротаева К.Н., Ноздрачев А.Д., Вязников В.А., Циркин В.И. Влияние тирозина, гистидина, триптофана, милдроната и сыворотки крови человека на амплитуду вызванных сокращений кардиомиоцитов человека и инотропный эффект адреналина // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3 (биология).- 2011.- Вып. 2.- С. 45-57.
  32. Пензина Ю.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Влияние сыворотки крови человека, гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и лизофосфатидилхолина на инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы // Вестник С-Петербургского университета. Серия 3 (Биология) - 2008. - Выпуск 1. - С. 55 -68.
  33. Циркин В.И., Коротаева Ю.В. Влияние сыворотки крови беременных женщин на адренореактивность миокарда правого желудочка сердца крысы, сниженную бета-адреноблокаторами // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки» - 2013.- u 4 - С. 77-88.
  34. Туманова Т.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И. Способность L-гистидина снижать десенситизацию миометра к адреналину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины - 2004. - Т.138, u10.- С. 364-367.
  35. Торопов А.Л., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Исследование механизма действия эндогенного сенситизатора бета-адренорецепторов (ЭСБАР) и его аналога // Вестник Санкт-Петербургского университета, Сер. 3 (биология).-2011.- Вып. 1.- С. 27-42.
  36. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Костяев А.А. Влияние озона на сократительную активность и хемореактивность продольной мускулатуры рога матки небеременных крыс // Российский физиологический журн имени И.М. Сеченова.-2003.-Т.89, u 4.- С.427-435.
  37. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н., Мальчикова С.В., Гуляева С.Ф. Изменение содержания в крови эндогенных модуляторов  $\alpha$ -адрено- и М-холинореактивности под влиянием физических тренировок у лиц, перенесших инфаркт миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2003.- Т.136, u7.- С. 18-22.
  38. Торопов А.Л., Коротаева К.Н., Самодельяна Е.О., Циркин В.И., Вязников В.А., Влияние лизофосфатидилхолина на адрено- и М-холинореактивность гладких

- мышц и миокарда // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2010. - Т.8, выпуск 3. - С.18-26.
39. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Торопов А.Л. Эндогенный сенсibilизатор бета-адренорецепторов и его аналоги в опытах с миометрием крысы уменьшают бета-адреноблокирующий эффект обидана // Доклады РАН. - 2010. - Т. 435, ч 1. - С. 131-137.
40. Торопов А.Л., Циркин В.И., Костяев А.А. Совместное действие сыворотки крови как источника эндогенного сенсibilизатора  $\alpha$ -адренорецепторов и его аналогов - гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и предуктала // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Т. 151, ч 1. - С.96-99.
41. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Дворянский С.А., Костяев А.А. Изменение сократительной активности и  $\alpha$ -адренореактивности изолированного миометрия беременных женщин под влиянием озонированного раствора Кребса // Успехи современного естествознания. - 2004. - ч 1. - С. 15-19.
42. Loganathan S, Radovits T, Hirschberg K, Korkmaz S, Koch A, Karck M, Szaby G. Effects of Custodiol-N, a novel organ preservation solution, on ischemia/reperfusion injury. // J. Thorac Cardiovasc Surg. - 2010. - Vol. 139, ч 4. - P.1048-1056.
43. Туманова Т.В. Изучение природы эндогенного сенсibilизатора  $\alpha$ -адренорецепторов и других факторов, регулирующих сократимость и адренореактивность гладкой мускулатуры. / Автореф. дис. ... к.б.н., - М., 1998. - 17 с.
44. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Содержание гистидина в сыворотке крови у женщин при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений // Журнал акушерства и женских болезней. - 2006. - Том LV, ч 4. - С. 50-54.
45. Хлыбова С. В., Циркин В. И., Дворянский С. А., Ежов А. В., Роман В. В., Сизова Е. Н., Осокина А. А., Сазанова М. Л., Трухин А. Н., Макарова И. А.  $\alpha$ -Адреносенсibilизирующая активность сыворотки крови и содержание в ней гистидина, триптофана, тирозина и других свободных аминокислот у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности и родового процесса. // Вятский медицинский вестник. - 2007. - ч 2-3. - С. 112-121.
46. Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Гуляева С.Ф., Трухин А.Н. М-холинореактивная активность сыворотки крови при остром коронарном инциденте и влияние на нее физических тренировок // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2003. - Т. 89, ч 5. - С. 556 - 563.
47. Циркин В.И., Сазанова М.Л., Дворянский С.А., Хлыбова С.В. Выявление гистаминосенсibilизирующей активности сыворотки пуловинной крови в экспериментах с кольцевыми сегментами артерий и вены пуповины и полосками миометрия беременных женщин // Журнал акушерства и женских болезней. - 2002. - Т. LI, выпуск 4. - С. 55-60.
48. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л., Дворянский С.А., Хлыбова С.В. Утероактивные,  $\alpha$ -адреномодулирующие и М-холинореактивные свойства сыворотки пуловинной крови человека. // Доклады РАН. - 2003. - Т. 388, ч 5. - С. 704-707.
49. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Дворянский С.А. Изменение М-холинореактивности миокарда лягушки под влиянием сыворотки пуловинной крови человека // Российский кардиологический журнал. - 2004. - ч 2. - С. 64-69.
50. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С. Изменение  $\alpha$ -адрено- и М-холинореактивной активности сыворотки крови и мочи при бронхиальной астме // Физиология человека. - 2008. - Т. 34, ч 3. - С. 137-140.
51. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л., Дворянский С.А. Физиологические свойства миоцитов артерий и вены пуповины человека и влияние на них сыворотки пуловинной крови // Доклады РАН. - 2003. - Т. 388, ч 3. - С. 426-429.
52. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н., Дворянский С.А., Сазанова М.Л. Система эндогенной модуляции, регулирующая деятельность периферических автономных нервных структур // Доклады РАН. - 2002. - Т. 383, ч 5. - С. 698-701.
53. Сизова Е.Н., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И., Дворянский С.А., Сазанова М.Л. Гипотеза о системе эндогенной модуляции деятельности периферических автономных нервных структур // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3 (биология). - 2004. - Выпуск 2. - С.40-46.
54. Самоделькина Е.О., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Костяев А.А., Тарлавица М.Г., Норина С.П. Альфа-адреномодулирующая активность сыворотки крови небеременных и беременных женщин // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2010. - Т.8, выпуск 3. - С. 52-58.
55. Самоделькина Е.О., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Адренореактивность гладких мышц аорты крысы и влияние на нее сыворотки крови небеременных и беременных женщин // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 3 (биология). - 2011. Вып. 4. - С. 84-98.
56. Самоделькина Е.О., Циркин В.И., Проказова Н.В. Влияние лиозофосфатидилхолина на  $\alpha$ -адренореактивность гладких мышц аорты крысы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Т.152, ч 7. - С. 18-21.
57. Шалыпина В.Г., Ракицкая В.В., Абрамченко В.В. Адренергическая иннервация матки. - Л.: Наука, 1988. - 143с.
58. Морозова М.А. Роль нервных и гуморальных факторов в срочной регуляции  $\alpha$ -адренореактивности миометрия человека и животных. / Автореф. дис. к.б.н. М., 2000, 18 с.
59. Ракицкая В.В., Шалыпина В.Г., Аржанова О.И., Чудинов Ю.В. Содержание и распределение катехоламинов в матке женщин во время беременности и родов // Акушерство и гинекология. - 1991. - ч 10. - С. 20-23.
60. Помакин И.Н., Медведев Б.И., Циркин В.И., Захаров В.В. Эндогенный  $\alpha$ -адреномиметик как компонент  $\alpha$ -адренорецепторного ингибирующего механизма // Акуш. и гинек. - 1989. - ч 6. - С. 23-27.
61. Джергеня С.Л. Гуморальные компоненты систем регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин / Автореф. дис. - к.б.н. - М., 19 с.
62. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Хлыбова С.В., Демкина Н.Л. Содержание в сыворотке крови эндогенных модуляторов адренореактивности и эндогенного активатора сократимости миоцитов как отражение их участия в регуляции артериального давления // Вестник Санкт-Петербургского университета, серия 3 (Биология). - 2008. - Выпуск 2. - С. 69 - 82.
63. Колчанова О.В., Циркин В.И. Миоцитстимулирующая и миоцитингибирующая активность сыворотки крови крыс в фазе проэструса и метаэструса // Ярославский педагогический вестник. - 2012. - ч 2, Том III (Естественные науки). - С. 86-90.
64. Колчанова О.В., Циркин В.И. Исследование способности сыворотки крови крыс проявлять стимулирующую или ингибирующую активность в опытах с деполяризованным миометрием крыс // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. - 2012, ч 2 (3). - С. 256-261.
65. Колчанова О.В., Циркин В.И. Зависимость проявления миоцитстимулирующей активности сыворотки крови крыс от фазы эстрального цикла и предварительного воздействия на тест-объект адреналина // Вятский медицинский вестник. - 2012. - ч 2. - С. 18-23.
66. Колчанова О.В., Циркин В.И. Эндогенный активатор и эндогенный ингибитор сократимости миоцитов (обзор

- литературы // Вятский медицинский вестник, - 2012. - и 3. - С. 56-65
67. Mesiano S. Myometrial progesterone responsiveness // *Semin Reprod Med.* - 2007. - Vol 25, и 1. - P. 5-13.
  68. Mesiano S., Welsh T. Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. // *Semin Cell Dev Biol.* - 2007. - Vol 18, и 3. - P. 321-331.
  69. Mesiano S, Wang X, Norwitz E. Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? // *Reprod Sci.* -2011.-Vol 18, и 1. -P. 6-19.
  70. Wilburn L., Jaffe R. Quantitative assessment of the ontogeny of met-enkephalin, norepinephrine and epinephrine in the human fetal adrenal medulla. // *Acta Endocrinol (Copenh).* - 1988. - Vol 118, и 3. - P. 453-459
  71. Lindström T., Mohan A., Johnson M., Bennett P. Histone deacetylase inhibitors exert time-dependent effects on nuclear factor- $\kappa$ B but consistently suppress the expression of proinflammatory genes in human myometrial cells. // *Mol. Pharmacol.* -2008.-Vol 74, и 1. - P. 109-121.
  72. Mesiano S., Chan E., Fitter J., Kwek K., Yeo G., Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* -2002.-Vol 87, и 6. - P.2924-2930
  73. Циркин В.И., Медведев Б.И., Фильмонов В.Г., Плеханова Л.М. Влияние простагландинов на сократительную активность изолированного миометрия женщины // *Акуш и гинек.* -1986. - и 9. - С. 54-58.
  74. Пшуканова Е.Г. Механизмы регуляции адренореактивности миометрия человека и животных // *Автореф. дис. к.б.н., М., 1997. - 17 с.*
  75. Fuchs B, Schiller J. Lysophospholipids: their generation, physiological role and detection. Are they important disease markers? // *Mini Rev Med Chem.* - 2009. - Vol 9, и 3. - P.368-378.
  76. Медведев Б.И., Циркин В.И., Помаскин И.Н. Изменение силы  $\alpha$ -адренорецепторного ингибирующего механизма накануне и во время родов, определяемое по партусистеновому тесту // *Акуш и гинек.* - 1989. - и 11. - С. 24-27
  77. Осокина А.А. Клинико-лабораторная характеристика  $\alpha$ -адренергического механизма при угрозе преждевременных родов // *Автореф. дис. к.м.н. Казань, 1998. - 20 с.*
  78. Циркин В.И., Помаскин И.Н., Медведев Б.И. Участие бета-ад-ренорецепторного ингибирующего механизма в регуляции сократительной деятельности матки женщины: факты и гипотезы // *Рациональное ведение родов и здоровье матери. Респ. сборник научных работ, М. 1991. - С. 16-26*
  79. Братухина С. В. Адренергический механизм при беременности и в родах, его роль в патогенезе слабости родовой деятельности // *Автореф. дис. к.м.н. М., 1997. - 22 с.*
  80. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Кайсина И.Г., Кононова Т.Н., Трухин А.Н., Дворянский С.А., Макарова И.А., Печенкина Н.С. Вариабельность сердечного ритма в период полового созревания и при беременности // *Российский вестник акушера- гинеколога.* - 2004. - и 2. - С. 4-9.
  81. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Трухин А.Н., Сизова Е.Н. Влияние эндогенных модуляторов  $\alpha$ -адрено- и М-холинореактивности на вариабельность сердечного ритма // *Доклады РАН.* - 2004. - Т.394, и 4. - С.562-565
  82. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Макарова И.А., Хлыбова С.В., Дворянский С.А. Влияние эндогенных модуляторов М-холинорецепторов на М-холинореактивность миометрия и миокарда и на вариабельность сердечного ритма // *Казанский медицинский журнал.* -2006.- Том 87, и 5. - С. 381-383.
  83. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А., Макарова И.А., Трухин А.Н. Вариабельность сердечного ритма у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности // *Физиология человека.* - 2008. - Т.34, и 5. - С. 97-105
  84. Дмитриева С.Л., Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И. Изменение вариабельности сердечного ритма накануне срочных родов и в послеродовом периоде // *Медицинский альманах.* - 2010. - и 4. - С. 112-116.
  85. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В., Ходырев Г.Н., Циркин В.И. Состояние вегетативной нервной системы у женщин со слабостью родовой деятельности // *Медицинский альманах.* -2011.- и 6 (19). - С.76-79.
  86. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В., Ходырев Г.Н., Циркин В.И. Состояние вегетативной нервной системы у женщин накануне срочных родов, в латентной фазе родов и в послеродовом периоде и характер родовой деятельности // *Российский вестник акушера-гинеколога.* -2012.- и 2. - С. 12-17.
  87. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Г.Н. Прогнозирование развития слабости родовой деятельности у беременных женщин накануне родов и в латентную фазу I периода родов // *Акушерство и гинекология.* - 2012. - и 4/1.-С. 38-41.
  88. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В., Ходырев Г.Н., Циркин В.И. Вариабельность сердечного ритма на различных этапах гестационного процесса.- Киров, КОГУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», 2013. - 132 с.
  89. Ходырев Г.Н., Дмитриева С.Л., Новоселова А.В., Хлыбова С.В., Циркин В.И. Вариабельность сердечного ритма у женщин накануне срочных родов // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.* -2012.- и 2 (1). - С. 125- 129.
  90. Ходырев Г.Н., Ноздрачев А.Д., Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Новоселова А.В. Вариабельность сердечного ритма у женщин на различных этапах репродуктивного процесса // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. (биология).* -2013.- выпуск 2. - С. 70.-86.
  91. Ходырев Г.Н., Новоселова А.В., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Циркин В.И. Оценка вариабельности сердечного ритма у беременных женщин // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* - 2013.- и 2. - С.16-21.
  92. Хлыбова С. В. Состояние адренергического механизма и содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений // *Автореф. дисс. д.м.н. -М., 2007.- 32 с.*
  93. Бенедиктов И.И., Сысоев Д.А., Сальников Л.В. Особенности адаптационного процесса вегетативной нервной системы у беременных с синдромом вегето-сосудистой дистонии // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.* -1998.- и 4.- С.20-24.
  94. Blake M., Martin A., Manktelow B., Armstrong C., Halligan A., Panerai R., Potter J. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and the puerperium // *Clin. Sci (Lond).* - 2000. - Vol 98, и 3. - P. 259-268
  95. Pyyhnen-Alho M., Viitasalo M., Nicholls M., Lindström B., Vddindnen H., Kaaja R. Imbalance of the autonomic nervous system at night in women with gestational diabetes // *Diabet Med.* -2010.- Vol27, N.9. - P. 988-994
  96. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.Л. Способ прогнозирования слабости родовой деятельности. Патент на изобретение RU 2478339 С1 от 10.04.2013 на заявку от 2011141656/4 от 13.10.2011 Описание изобретения к патенту Российской Федерации. 2013, Бюл. и 10.
  97. Мкртчян В.Н., Орлов В.А. Терапевтическая эффективность милдроната при легочных заболеваниях // *Lik Sprava.* -2005.- и 8 - P. 72-73.
  98. Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Котайш Г.А. Регуляция родовой деятельности.- М.: Изд-во РУДН, 2003. - 53 с.