

**ФОНОВЫЕ И БАВ-ВЫЗВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ У ЖЕНЩИН
КАК ИНДИКАТОРЫ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (часть 1)**

В.И. Циркин/** А.Д. Ноздрачев***, К.Ю. Анисимов****,
С.Л. Дмитриева*****, О.А. Братухина*****, С.В. Хлыбова******

*Казанский государственный медицинский университет (г. Казань)

**Вятский государственный университет (г. Киров)

***Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург)

****Уральский государственный медицинский университет (г. Екатеринбург)

*****Кировский областной клинический перинатальный центр (г. Киров)

*****Кировский государственный медицинский университет (г. Киров)

Проанализированы данные литературы по 32 показателям, отражающим фоновое и вызванное биологически активными веществами (БАВ) функциональное состояние эритроцитов крови беременных (все триместры), рожениц (латентная фаза I периода родов) и женщин с угрозой преждевременных родов. При этом 11 показателей отражают агрегационные и седиментационные свойства эритроцитов (скорость оседания эритроцитов), 6 – осмотическую резистентность эритроцитов к гипотонической среде, 15 – агглютинабельность эритроцитов, определяемую по времени начала их агглютинации. Все показатели рассматриваются с позиции их использования для диагностики угрозы преждевременных родов и оценки вероятности ее перехода в преждевременные роды. В части 1 рассмотрены первые две группы показателей. Анализ продемонстрировал перспективность исследования фоновой и БАВ-вызванной скорости оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови ($COЭ_{геп}$). Так, этим методом выявлено, что фоновая $COЭ_{геп}$ становится максимальной при срочных родах или угрозе преждевременных родов. Показаны изменение характера ответа $COЭ_{геп}$ при беременности, в родах и при угрозе преждевременных родов на адреналин, ацетилхолин, окситоцин, серотонин, дидрогестерон и эстрадиол, а также способность дидрогестерона модулировать ответы $COЭ_{геп}$ на указанные БАВ. Методом $COЭ_{геп}$ получены доказательства наличия в эритроцитах двух популяций окситоциновых рецепторов – атозибанчувствительных (дидрогестерон повышает эффективность их активации у женщин с угрозой преждевременных родов) и атозибаннечувствительных.

Ответственный за переписку: Циркин Виктор Иванович, *адрес:* 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 / 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36; *e-mail:* tsirkin@list.ru

Для цитирования: Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В. Фоновые и БАВ-вызванные изменения функционального состояния эритроцитов у женщин как индикаторы угрозы преждевременных родов (часть 1) // Журн. мед.-биол. исследований. 2017. Т. 5, № 1. С. 48–62. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.48

Описывается оригинальный метод оценки фоновой и БАВ-вызванной осмотической резистентности эритроцитов, основанный на кратковременной (30–120 с) экспозиции эритроцитов в дистиллированной воде, содержащей 2,5 мМ CaCl_2 , а при исследовании ответа эритроцитов на адреналин или ацетилхолин – содержащей адренергические или холинергические вещества. Показаны рост фоновой осмотической резистентности эритроцитов при беременности (в т. ч. при угрозе преждевременных родов), достигающий максимума в родах, а также повышение эффективности активации бета-адренорецепторов эритроцитов при беременности и предродовое повышение эффективности активации альфа-адренорецепторов.

Ключевые слова: функциональное состояние эритроцитов, индикаторы угрозы преждевременных родов, скорость оседания эритроцитов, осмотическая резистентность эритроцитов, седиментация и агрегация эритроцитов, беременность, роды.

Преждевременные роды (ПР) – одна из проблем современного акушерства, требующая поиска оптимальных стратегии и тактики ведения женщин с угрозой преждевременных родов (УПР) и оценки вероятности перехода УПР в ПР. В этом аспекте заслуживают внимание методы оценки состояния эритроцитов венозной крови матери, т. к. они являются самой многочисленной популяцией клеток крови и, вероятно, могут отражать тончайшие изменения в организме матери. Как известно, эритроциты в условиях *in vitro* способны к агрегации, седиментации, деформации, сохранению жизнеспособности в гипотонической среде, а также к агглютинации, которая рассматривается как иммунологическая реакция. Поэтому агглютинация эритроцитов может отражать процесс формирования при беременности иммунологической толерантности матери к полуаллогенному плоду и индукцию родов как разрешение иммунного конфликта между матерью и плодом, протекающее по типу воспаления. Следовательно, эритроциты могут демонстрировать изменения иммунных процессов, происходящих при беременности и родах, а также реактивность клеток организма (в т. ч. миоцитов матки) к катехоламинам, ацетилхолину, окситоцину, серотонину, прогестерону, эстрогену и другим биологически активным веществам (БАВ). Это может быть важным при диагностике УПР и для оценки вероятности перехода УПР в ПР. Примечательно и то, что оценка

многих свойств эритроцитов в клинических условиях относительно несложна. В обзоре мы попытались провести анализ данных литературы [1–28], часть из которых [1, 3–10, 15, 18–28] получены в нашей лаборатории. Они касаются фоновых и БАВ-вызванных изменений функционального состояния эритроцитов у женщин при неосложненном течении беременности и родов, а также при наличии УПР. В части 1 обзора анализируются данные литературы, касающиеся фоновых и вызванных скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [1–7] и осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) к гипотонической среде [8–19], в части 2 – данные литературы, касающиеся фоновой и вызванной способности эритроцитов к агглютинации, одним из показателей которой служит время начала агглютинации [20–28], а в части 3 дается классификация всех анализируемых показателей функционального состояния эритроцитов с позиций их информативности для диагностики УПР и оценки вероятности перехода УПР в ПР.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

Фоновая СОЭ цитратной венозной крови (СОЭ_{цит}). Хорошо известно, что при беременности определяемая в присутствии цитрата натрия СОЭ_{цит} постепенно возрастает, достигая максимальных значений в конце III триместра. У рожениц СОЭ_{цит} ниже, чем у беременных в III триместре, а у женщин с УПР она ниже, чем у женщин без УПР [1, 2]. Так, показано (№ 1

в таблице), что $COЭ_{цит}$ (среднее арифметическое) на 24–27-й, 28–32-й и 32–36-й неделях беременности составляет соответственно 31, 36 и 52 мм/ч, а у женщин с УПР – 40, 38 и 38 мм/ч [2].

Фоновая $COЭ$ гепаринизированной венозной крови ($COЭ_{геп}$). Показано (№ 2 в таблице), что с увеличением срока беременности $COЭ_{геп}$ возрастает, но достигает максимума не в III триместре, а в родах [3–5], при этом у жен-

щин с УПР она не ниже, чем у беременных без УПР [3, 5], а даже выше [4]. Так, по нашим данным [5], $COЭ_{геп}$ (медиана) в 7–12, 13–24 и 25–36 нед. составляет соответственно 18, 25 и 44 мм/ч, у рожениц (I период) – 52 мм/ч, а при УПР (24–36 нед.) – 56 мм/ч. При этом у женщин с УПР и у рожениц $COЭ_{геп}$ выше ($p < 0,05$), чем у беременных без УПР. Таким образом, при исследовании эритроцитов гепаринизированной крови, т. е. при наличии в сре-

ПОКАЗАТЕЛИ, ОТРАЖАЮЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ У ЖЕНЩИН

Показатель	Беременные (триместры)			Роженицы	Женщины с УПР	Источник
	I	II	III			
1. Фоновая $COЭ$ цитратной крови ($COЭ_{цит}$)	Максимум в III триместре			Ниже, чем у беременных	Ниже, чем у беременных	[1, 2]
2. Фоновая $COЭ$ гепаринизированной крови ($COЭ_{геп}$)	Постепенно возрастает, максимум – в родах				Выше, чем у беременных	[3–5]
3. Влияние адренергических веществ на $COЭ_{цит}$	↓	↓	↓	↓ (но в меньшей степени, чем у беременных)	↓ (но в меньшей степени, чем у беременных)	[1, 2]
4. Влияние адреналина (10^{-6} г/мл) на $COЭ_{геп}$	–	–	–	–	–	[3, 5]
5. Влияние ацетилхолина (10^{-6} г/мл) на $COЭ_{геп}$	↓	–	–	↑	–	[3, 6]
6. Влияние окситоцина (10^{-6} МЕ/мл) на $COЭ_{геп}$	↓	↓	↓	↓	↓	[3, 6]
7. Влияние окситоцина (10^{-2} МЕ/мл) на $COЭ_{геп}$	–	–	–	↓	–	[3, 6]
8. Влияние дидрогестерона (10^{-6} г/мл) на эффективность активации атозибанчувствительных ОР (по $COЭ_{геп}$)	–	Не иссл.	–	Не иссл.	↑ (т. е. повышает способность окситоцина (10^{-6} – 10^{-3} МЕ/мл) снижать $COЭ$)	[7]
9. Влияние дидрогестерона (10^{-9} – 10^{-6} г/мл) на $COЭ_{геп}$	–	↑ (10^{-9} г/мл)	–	–	↓ (10^{-8} , 10^{-9} г/мл)	[4, 6]
10. Влияние эстрадиола валерата (10^{-9} – 10^{-6} г/мл) на $COЭ_{геп}$	–	–	↓ (10^{-6} г/мл)	↓ (10^{-9} , 10^{-6} г/мл)	↓ (10^{-8} – 10^{-6} г/мл)	[4, 6]

Окончание таблицы

Показатель	Беременные (триместры)			Роженицы	Женщины с УПР	Источник
	I	II	III			
11. Фоновая ОРЭ _{ДВ} (показатель T_{50^2} с)	69,0	77,0	84,4	85,3 (как у беременных)	83,9 (как у беременных)	[8–10]
12. ОРЭ _{β-АРМ} (ОРЭ на фоне пропранолола)	Не иссл.	Не иссл.	20–90 усл. ед. [12] или (23,3±3,1) усл. ед. [13]; при беременности и в родах не меняется [13]		Не иссл.	[12–13]
13. Влияние пропранолола (10^{-8} – 10^{-5} г/мл) на ОРЭ ₃₇	↑ (как у небеременных)			Не иссл.	↑ (меньше, чем у беременных)	[15]
14. Влияние адреналина (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) на ОРЭ ₃₇	↑ (как у небеременных)			Не иссл.	↑ (меньше, чем у беременных)	[15]
15. Влияние адреналина (10^{-10} – 10^{-5} г/мл) или гинипрала (10^{-10} – 10^{-5} г/мл) на ОРЭ ₃₇	↓			Не иссл.	↓ (меньше, чем у беременных; усиливается милдронатом)	[17]
16. Влияние адреналина (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) на ОРЭ _{ДВ45}	↓ (10^{-10} , 10^{-8} , 10^{-7} г/мл)	↓ (10^{-10} , 10^{-8} , 10^{-7} г/мл)	↓ (10^{-9} г/мл)	↓ 10^{-7} , 10^{-6} г/мл (как у беременных)	– (эффект ниже, чем у беременных)	[9, 10, 18]
17. Влияние ацетилхолина (10^{-10} – 10^{-5}) на ОРЭ _{ДВ45}	–	–	–	–	Не иссл.	[19]

Примечание. Символы ↑, ↓ или — означают, что исследуемое вещество соответственно повышает, снижает или не влияет на указанный показатель.

де свободных ионов Ca^{2+} , вместо предродового снижения $COЭ_{цит}$ и снижения $COЭ_{цит}$ при УПР выявлено повышение $COЭ_{ген}$ при этих состояниях [3–5]. Это подтверждает представление о том, что срочные роды и ПР индуцируются воспалительным процессом [29, 30].

Влияние адреналина на $COЭ_{цит}$. Адреналин (№ 3 в таблице), как и бета-адреномиметик гинипрал, снижает $COЭ_{цит}$ венозной крови беременных женщин и рожениц [1, 2]. Это объясняется активацией всех видов адренорецепторов (АР), в т. ч. альфа- и бета-АР [1, 2, 5]. Степень снижения $COЭ_{цит}$ тем меньше, чем выше кон-

центрация адреналина, а у рожениц и женщин с УПР она меньше ($p < 0,05$), чем у беременных без УПР [1, 2]. Так, у женщин с УПР на 24–27-й, 28–32-й и 33–36-й неделях беременности адреналин (10^{-11} г/мл) снижал $COЭ_{цит}$ соответственно до 91,7; 88,1 и 85,2 % от исходного уровня, а у женщин без УПР – до 76,7; 73,0 и 56,1% [2].

Влияние адреналина на $COЭ_{ген}$. У беременных женщин, рожениц и женщин с УПР $COЭ_{ген}$ венозной крови не изменялась под влиянием адреналина (10^{-6} г/мл; № 4 в таблице) [3, 5]. Не исключено, что такой результат обусловлен

использованием адреналина в высокой концентрации.

Влияние ацетилхолина (10^{-6} г/мл) на $COЭ_{ген}$. Установлено [3, 6], что $COЭ_{ген}$ в присутствии ацетилхолина (АХ, 10^{-6} г/мл; № 5 в таблице) у беременных (I, II и III триместры), рожениц и женщин с УПР составляет соответственно (медиана) 47,5*; 79,5; 93,0; 113,0* и 111,0 % от контроля (* – различие с контролем статистически значимо, по критерию Уилкоксона, $p < 0,05$). Это означает, что в I триместре беременности эритроциты чувствительны к АХ, во II и III триместрах – рефрактерны, а в родах восстанавливают чувствительность к АХ, но при этом направленность влияния иная: если в I триместре АХ снижает $COЭ_{ген}$, то в родах – повышает. При этом реакция эритроцитов на АХ у женщин с УПР такая же, как у женщин без УПР.

Влияние окситоцина на $COЭ_{ген}$. При оценке влияния окситоцина (10^{-6} – 10^{-2} МЕ/мл) на $COЭ_{ген}$ беременных (I, II и III триместры), рожениц (I период родов) и женщин с УПР установлен (№ 6–8 в таблице) необычный феномен [3, 6]: низкие концентрации окситоцина (10^{-6} и 10^{-5} МЕ/мл) статистически значимо снижали $COЭ_{ген}$ во всех исследованных группах, в частности в концентрации 10^{-6} МЕ/мл соответственно до 8*, 27*, 24*, 14* и 16* % от контроля, а в концентрации 10^{-5} МЕ/мл – соответственно до 12*, 31*, 87, 24* и 45* % от контроля (т. е. лишь у женщин в III триместре это снижение было статистически незначимо). В концентрациях 10^{-4} МЕ/мл и 10^{-2} МЕ/мл окситоцин ни в одной из 5 групп не изменял $COЭ_{ген}$, а в концентрации 10^{-3} МЕ/мл статистически значимо снижал $COЭ_{ген}$ у рожениц (до 81* %), при этом не влияя на $COЭ_{ген}$ в остальных группах, в т. ч. у женщин с УПР. Эти данные позволяют говорить о наличии в эритроцитах беременных женщин и рожениц как минимум двух популяций окситоциновых рецепторов (ОР). Одна популяция ОР проявляет высокую чувствительность к окситоцину. По-видимому, ее экспрессия в эритроцитах (или эффективность ее активации) не меняется

при беременности, в родах и при УПР. Вторая популяция ОР обладает более низкой чувствительностью к окситоцину, а ее экспрессия отсутствует у беременных женщин, в т. ч. у женщин с УПР, но выражена у рожениц. Позже было подтверждено [7], что у женщин с осложненным течением беременности (II триместр) окситоцин в низкой концентрации (10^{-7} МЕ/мл) статистически значимо снижает $COЭ_{ген}$ (до 73* % от исходного уровня), а в остальных концентрациях (10^{-6} – 10^{-3} МЕ/мл) не влияет на нее. На фоне блокады ОР атозибаном (трактоцилом, 10^{-6} г/мл) окситоцин в концентрации 10^{-7} МЕ/мл уже не снижал $COЭ_{ген}$, а в концентрациях 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл статистически значимо повышал ее соответственно (медиана) до 130*, 110*, 137* и 138* % от контроля. Эти данные позволили говорить о наличии в эритроцитах двух видов ОР: атозибанчувствительных, при активации которых $COЭ_{ген}$ снижается, и атозибаннечувствительных, при активации которых $COЭ_{ген}$ возрастает. В этой же работе [7] при исследовании гепаринизированной крови у 10 беременных женщин (I и III триместры неосложненной беременности) и 11 женщин с УПР (22–35 нед.) установлено, что исходно окситоцин (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) не влияет на $COЭ_{ген}$ эритроцитов женщин без УПР, но снижает $COЭ_{ген}$ у женщин с УПР в концентрации 10^{-6} МЕ/мл. Водорастворимый гестаген дидрогестерон (дюфастон) в концентрации 10^{-6} г/мл не влиял на фоновую $COЭ_{ген}$ и реакцию эритроцитов на окситоцин (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) у женщин без УПР. Однако у женщин с УПР дидрогестерон не изменял фоновую $COЭ_{ген}$, но существенно повышал способность окситоцина снижать $COЭ_{ген}$: в концентрациях 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл окситоцин снижал $COЭ_{ген}$ соответственно (медиана) до 22*, 22*, 37*, 18* и 58* % от исходного уровня. Это означает, что дидрогестерон, вероятно, за счет активации мембранных рецепторов прогестерона (mPR α , mPR β и mPR γ), наличие которых доказано многими авторами [31], повышает эффективность активации ОР, в частности ато-

зибанчувствительных. Подчеркнем, что этот эффект дидрогестерон вызывает лишь у эритроцитов женщин с УПР и не влияет на эффективность активации ОР у женщин без УПР. Следовательно, изучение влияния окситоцина и особенно смеси окситоцина с дидрогестероном на $COЭ_{ген}$ может быть использовано для диагностики УПР.

Влияние дидрогестерона на $COЭ_{ген}$. Показано (№ 9 в таблице), что водорастворимый гестаген дидрогестерон (дюфастон, 10^{-9} – 10^{-6} г/мл) не влияет на $COЭ_{ген}$ венозной крови у женщин в I и III триместрах и рожениц, но повышает $COЭ_{ген}$ (10^{-9} г/мл) у женщин во II триместре (до 116* % от контроля) и снижает ее у женщин с УПР (10^{-9} и 10^{-8} г/мл – соответственно до 64* и 59* % от контроля) [4, 6]. Косвенно эти данные говорят о наличии в эритроцитах беременных женщин и женщин с УПР мембранных рецепторов прогестерона (в частности, таких изоформ, как $mPR\alpha$, $mPR\beta$, $mPR\gamma$ и mPR_s), а также позволяют предположить, что соотношение изоформ этих рецепторов при беременности меняется, в т. ч. при УПР. Вместе с указанными выше сведениями о том, что при УПР прогестерон повышает эффективность активации атозибанчувствительных ОР эритроцитов [7], эти данные косвенно указывают на то, что благодаря воздействию прогестерона на его ядерные рецепторы в миоцитах матки он может изменять соотношение отдельных изоформ мембранных рецепторов прогестерона ($mPR\alpha$, $mPR\beta$, $mPR\gamma$ и mPR_s) в этих клетках (отражением чего является изменение соотношений указанных изоформ и в эритроцитах). Все это может способствовать формированию УПР.

Влияние эстрадиола валерата на $COЭ_{ген}$. Водорастворимый эстрадиола валерат (прогинова) в концентрациях 10^{-9} – 10^{-6} г/мл (№ 10 в таблице) не влияет на $COЭ_{ген}$ у женщин в I и во II триместрах беременности, но снижает $COЭ_{ген}$ у женщин в III триместре (10^{-6} г/мл – до 85* % от контроля), рожениц (10^{-9} г/мл и 10^{-6} г/мл – соответственно до 37* и 85* %) и женщин с УПР (10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл – соответ-

ственно до 54*, 72* и 69* %) [4, 6]. Эти данные подтверждают представление о наличии в эритроцитах мембранных рецепторов эстрогенов типа $mER\alpha$ [32] и позволяют предположить, что в миоцитах матки перед родами возрастает экспрессия $mER\alpha$; эта ситуация сохраняется в родах и наблюдается при УПР.

В заключение подчеркнем, что оценка $COЭ_{ген}$ (а не $COЭ_{цит}$) венозной крови позволяет оценивать эффективность активации многих эритроцитарных мембранных рецепторов, ассоциированных с G-белком, т. к. ионы Ca^{2+} являются необходимым участником передачи сигнала от G-белка к внутриэритроцитарным эффекторам.

Осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ) к гипотонической среде

Фоновая ОРЭ. В связи с отсутствием общепринятого метода оценки ОРЭ, в частности по отношению к гипотоническим средам, мы предложили метод оценки фоновой ОРЭ_{ДВ} [8–10], основанный на учете числа негемолизированных эритроцитов (в процентах от исходного уровня) при их 30-, 45-, 60-, 90- и 120-секундной экспозиции в дистиллированной воде (ДВ), содержащей 2,5 мМ $CaCl_2$. Одновременно было предложено количественно оценивать ОРЭ_{ДВ} при помощи показателя T_{50} , т. е. длительности экспозиции эритроцитов (в секундах) в указанных условиях, при которой разрушаются 50 % из них [8–10]. С помощью этого метода выявлено (№ 11 в таблице), что фоновая ОРЭ_{ДВ} при беременности возрастает, достигая максимума в латентную фазу I периода родов. Так, значения показателя T_{50} у небеременных женщин составили ($M\pm m$): в фолликулярную фазу цикла ($58,7\pm 2,9$) с, в лютеиновую фазу – ($63,6\pm 3,0$) с ($p_{ф-л} > 0,1$). Оба этих значения были ниже, чем у мужчин ($87,7\pm 8,3$) с; $p_{ф-л-м} < 0,05$). У женщин в I, II и III триместрах беременности значения T_{50} составили соответственно ($69,0\pm 6,8$), ($77,0\pm 8,7$) и ($84,4\pm 8,1$) с, в латентную фазу I периода родов – ($85,3\pm 6,1$) с, а у женщин с УПР (21–36 нед.) – ($83,9\pm 7,5$) с. При этом различия между беременными (III триместр), роженицами и женщинами с УПР по значениям T_{50} были

статистически незначимы. Это говорит о том, что прогностическая ценность показателя T_{50} для оценки срока предстоящих родов или вероятности перехода УПР в ПР оказалась невысокой. Однако, как будет показано ниже, этот метод может быть информативным при оценке ответа эритроцитов на воздействие БАВ.

Влияние адренергических средств на ОРЭ. Существуют разные методические подходы к изучению влияния адренергических средств на ОРЭ (№ 12–16 в *таблице*). Один из них заключается в фотоколориметрическом определении (по методу A. Parpart et al. [14] в модификации Л.И. Идельсона [16]) изменения степени гемолиза эритроцитов при их 30-минутной экспозиции в 0,42 %-м растворе NaCl при 20 °С в присутствии пропранолола. В основу метода положено представление о том, что блокатор бета₁-АР и бета₂-АР пропранолол повышает ОРЭ к гипотонической среде, т. е. увеличивает жизнеспособность эритроцитов, и этот эффект тем выраженнее, чем выше эффективность активации бета-АР эритроцитов [11]. Мерой способности пропранолола повышать ОРЭ является так называемый (по Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской [11]) показатель бета-адренореактивности мембран (β-АРМ). Величина β-АРМ численно равна проценту гемолизированных эритроцитов. Чем выше чувствительность эритроцитов к пропранололу, тем меньше значения β-АРМ, т. е. тем меньше процент гемолизированных эритроцитов. У мужчин β-АРМ составляет 2–20 условных единиц (усл. ед.) [11], т. е. в присутствии пропранолола (№ 12 в *таблице*) в гипотонической среде (0,42 %-й раствор NaCl) разрушается не более 2–20 % эритроцитов. При стрессе у мужчин β-АРМ возрастает как минимум до 40 усл. ед. [11], т. е. число эритроцитов, подвергнутых гемолизу в гипотонической среде, увеличивается до 40 %, несмотря на наличие в ней пропранолола. По данным Л.В. Адамян и соавторов [12], β-АРМ эритроцитов женщин в конце доношенной беременности очень высокая и имеет большие индивидуальные коле-

бания (от 20 до 90 усл. ед.), что объясняется снижением чувствительности эритроцитов к пропранололу (как к фактору, повышающему ОРЭ) вследствие уменьшения числа бета-АР в эритроцитах под влиянием хронического стресса, каким, по мнению данных авторов, является беременность. Поэтому нормой для беременных женщин Л.В. Адамян и соавторы считают β-АРМ, равную 65–80 усл. ед. (№ 12 в *таблице*). Однако по данным Л.Ю. Стаселович и соавторов [13], у женщин с неосложненным течением беременности и родов β-АРМ составляет (23,3±3,1) усл. ед. Сведений о величине β-АРМ у женщин с УПР в литературе мы не нашли.

Модификацией метода Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской [11] является метод, разработанный нами [15] и использованный И.С. Николаевой и соавторами [17]. Оценка ОРЭ₃₇ также проводится фотоколориметрическим способом А. Parpart et al. [14] в модификации Л.И. Идельсона (1974) [16]: определяется процент эритроцитов, подвергнутых гемолизу при 30-минутной экспозиции при 37 °С в гипотонической среде (0,40 %-й раствор NaCl) в присутствии пропранолола или других адренергических средств. Таким образом, отличие от метода Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской [11] заключается в температурном режиме (37 °С вместо 20 °С) и арсенале адренергических средств. Этим методом показано [15], что и пропранолол, и адреналин (№ 13–14 в *таблице*) уменьшают процент гемолизированных эритроцитов, судя по снижению степени гемолиза, т. е. повышают ОРЭ₃₇. Это характерно для эритроцитов небеременных и беременных женщин, в т. ч. женщин с УПР. При этом установлено, что степень повышения ОРЭ₃₇ под влиянием пропранолола или адреналина у беременных была такой же, как и у небеременных, а у женщин с УПР она была ниже, чем у женщин без УПР. Авторы [15] заключили, что при неосложненном течении беременности эффективность активации бета₂-АР эритроцитов не меняется, а эффективность активации

альфа-АР снижается; при этом у женщин с УПР эффективность активации бета-АР ниже, чем у женщин без УПР. Однако И.С. Николаева и соавторы [17] этим же методом установили, что при активации бета₂-АР адреналином или гексопреналином (гинипралом) в концентрациях от 10⁻¹⁰ до 10⁻⁵ г/мл ОРЭ₃₇ не возрастает, а, наоборот, снижается, а при активации альфа-АР – возрастает; при неосложненном течении беременности адреналин и гинипрал снижают ОРЭ₃₇ (№ 15 в *таблице*). Эти данные подтверждают представление о доминировании в эритроцитах беременных женщин (и, вероятно, в миоцитах матки) популяции бета₂-АР. Они также показали [17], что способность адреналина и гинипрала снижать ОРЭ₃₇ усиливается милдронатом (триметилгидрозилия пропионатом), или мельдонием, который рассматривается нами [5, 6, 33] в качестве аналога эндогенного сенсibilизатора бета-АР (ЭСБАР). У женщин с УПР способность адреналина и гинипрала снижать ОРЭ оказалась ниже, чем у женщин без УПР. Это расценивается как следствие более низкой эффективности активации бета₂-АР при УПР. Очевидно, что ее можно повысить (как и у женщин без УПР) милдронатом. Косвенно результаты исследования [17] указывают на перспективность использования аналогов ЭСБАР при терапии УПР (при условии официального разрешения их применения в акушерстве). Отметим, что, по данным И.С. Николаевой [34], эффективная доза гинипрала при лечении женщин с УПР может быть снижена в два раза, если одновременно с ним болюсно вводить милдронат в дозе 5 мг.

Третьим вариантом оценки влияния адреналина и других БАВ на ОРЭ является предложенный нами метод оценки ОРЭ_{дв45} [9, 10, 18]. Он основан на подсчете (например, в счетной камере Бюркера) числа негемолизированных эритроцитов (ЧНЭ) капиллярной или венозной крови после их 45-секундной экспозиции при 20 °С в ДВ с 2,5 мМ СаCl₂, в т. ч. при отсутствии в среде адренергических средств (экспозиционный контроль – ЭК₄₅), либо в присут-

ствии адреналина (опыт-1), либо адреналина совместно с атенололом и ницерголином, т. е. в условиях блокады бета₁-АР и альфа-АР (опыт-2). В специальных опытах с эритроцитами капиллярной крови небеременных женщин было показано [9, 10], что при селективной активации бета₂-АР, т. е. при действии адреналина на фоне блокады альфа-АР и бета₁-АР, значение ОРЭ_{дв45} снижается, т. е. уменьшается процент негемолизированных (устойчивых к гипотонии) эритроцитов, а при активации альфа₁-АР (на фоне блокады бета₁-АР и бета₂-АР пропранололом) значение ОРЭ_{дв45} возрастает. В условиях блокады бета₁-АР и альфа-АР (опыт-2) было установлено (№ 16 в *таблице*), что у женщин в фолликулярную фазу цикла адреналин (10⁻¹⁰, 10⁻⁹ и 10⁻⁸ г/мл) снижает ОРЭ_{дв45} соответственно до 84*, 87* и 88* % от ЭК₄₅, а в лютеиновую фазу – не влияет на ОРЭ_{дв45}. Адреналин снижает ОРЭ_{дв45} у беременных женщин, в т. ч. в I триместре (в концентрациях 10⁻¹⁰, 10⁻⁸ и 10⁻⁷ г/мл – соответственно до 82*, 85* и 83* % от ЭК₄₅), во II триместре (10⁻¹⁰, 10⁻⁸ и 10⁻⁷ г/мл – соответственно до 78*, 85* и 88* % от ЭК₄₅) и в III триместре (10⁻⁹ г/мл – до 85* %), а также у рожениц (10⁻⁷ и 10⁻⁶ г/мл – соответственно до 89* и 87* % от ЭК₄₅), но не влияет на ОРЭ_{дв45} у женщин с УПР. Эти данные, с учетом характера влияния адреналина на ОРЭ_{дв45} при наличии в среде атенолола и ницерголина, позволили заключить, что у женщин эффективность активации бета₂-АР эритроцитов возрастает уже в I триместре беременности и сохраняется на этом уровне во II и III триместрах беременности и в родах, а эффективность активации альфа-АР сохраняется на низком уровне на протяжении почти всей беременности, но существенно повышается к ее концу (III триместр) и сохраняется высокой в родах. При УПР эффективность активации бета₂-АР ниже, а эффективность активации альфа-АР и бета₁-АР, наоборот, выше, чем у женщин без УПР.

Таким образом, все варианты методов исследования ОРЭ, несмотря на различную интерпретацию эффекта активации бета₂-АР, а

именно повышение ОРЭ, по мнению одних [11–13, 15], или снижение ОРЭ при активации бета₂-АР, по мнению других [9, 10, 17, 18], указывают на то, что при беременности эффективность активации бета₂-АР эритроцитов возрастает, а перед родами она либо сохраняется такой же высокой, либо снижается, но одновременно перед родами возрастает эффективность активации альфа-АР. При УПР эффективность активации: бета₂-АР – снижена, альфа-АР – повышена [9, 10, 15, 17, 18]. Все это свидетельствует о том, что определение адреналин-зависимой ОРЭ_{ДВ45} может быть использовано для диагностики УПР и оценки вероятности перехода УПР в ПР. Очевидно, что применение современных методов подсчета эритроцитов позволит более широко использовать в клинических исследованиях предложенный нами метод.

Влияние ацетилхолина на ОРЭ_{ДВ45}. В опытах с эритроцитами мужчин показано [19], что при 45-секундной экспозиции эритроцитов в ДВ, содержащей 2,5 мМ СаСl₂, ацетилхолин (АХ, 10⁻¹⁰, 10⁻⁹, ..., 10⁻⁵ г/мл) незначительно, но статистически значимо (* – $p < 0,05$ по критерию Стьюдента) снижает ЧНЭ соответственно до 94,2*; 92,6*; 93,1*; 89,4*; 89,4* и 91,7* % от ЭК₄₅, т. е. от ЧНЭ, наблюдаемого при 45-секундной экспозиции в ДВ в отсутствие АХ. Это означает, что АХ снижает ОРЭ_{ДВ45} у мужчин.

При этом снижение не зависело от концентрации АХ, сохранялось в опытах с эритроцитами, подвергнутыми трехкратной отмывке 0,85 %-м раствором NaCl, не блокировалось атропином (10⁻⁶ г/мл), а также селективным блокатором М₁-ХР гастропепином (10⁻⁶ г/мл) и селективным блокатором М₄-ХР тропикамидом (10⁻⁶ г/мл), но блокировалось антагонистом М₃-ХР препаратом 4-DAMP (4-дифенилацетокси-N-метилпиперидин метиодид). Это означает, что снижение ОРЭ_{ДВ45} под влиянием АХ, наблюдаемое у мужчин, происходит за счет активации М₃-ХР. В этой же работе установлено (№ 17 в *таблице*) [19], что ОРЭ_{ДВ45} у небеременных и беременных женщин, а также у рожениц (латентная фаза I периода неосложненных родов) не изменяется под влиянием АХ (10⁻¹⁰–10⁻⁵ г/мл). Следовательно, эритроциты небеременных, беременных и рожавших женщин относительно рефрактерны к АХ. Это говорит об отсутствии перспективности исследования АХ-зависимой ОРЭ_{ДВ45} для диагностики УПР и оценки вероятности перехода УПР в ПР.

Анализ данных о фоновой и БАВ-вызванной способности эритроцитов беременных женщин, рожениц и женщин с УПР к агглютинации [20–28] представлен в части 2 обзора.

Список литературы

1. Колобова Е.В., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Оценка β-адренореактивности эритроцитов по скорости их оседания на фоне адренергических средств // Докл. РАН. 1998. Т. 358, № 5. С. 695–698.
2. Николаева И.С., Помаскин И.Н. Адренезависимая СОЭ у небеременных женщин и в динамике развития неосложненной беременности // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. 2011. № 2 (спец. вып.). С. 28–31.
3. Бушкова Е.Н., Безмельцева О.М., Марьина А.В. Влияние окситоцина, ацетилхолина и адреналина на скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин и рожениц // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: материалы VII Всерос. молодеж. науч. конф. Киров, 2015. С. 23–27.
4. Филимонова М.С., Безмельцева О.М. Способность прогестерона и эстрогенов изменять скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин и рожениц // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: материалы VII Всерос. молодеж. науч. конф. Киров, 2015. С. 155–159.

5. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Попова В.С., Зайцева О.О., Худяков А.Н., Шушканова Е.Г. Эритроциты, тромбоциты как индикаторы течения беременности, родов и состояния бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (обзор литературы) // Урал. мед. журн. 2015. № 5 (128). С. 15–25.
6. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Попова В.С., Шушканова Е.Г. Хемореактивность эритроцитов как отражение течения беременности и родов (обзор литературы) // Вестн. урал. мед. акад. науки. 2015. № 4. С. 143–150.
7. Бушкова Е.Н., Душина Е.Э., Марьина А.В. Влияние окситоцина, прогестерона и атозибана (трактоцила) на скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин и рожениц // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: материалы VIII Всерос. молодеж. науч. конф. Киров, 2016. С. 34–39.
8. Способ оценки осмотической резистентности эритроцитов: пат. 2419792 Рос. Федерация: МПК G01N33/48 / В.И. Циркин, А.В. Крысова, А.А. Куншин; заявитель и патентообладатель Киров. гос. гуманитар. ун-т. Заявл. 07.12.2009, опубл. 27.05.2011, Бюл. № 15.
9. Крысова А.В., Циркин В.И., Куншин А.А., Хлыбова С.В., Тарлавина М.Г., Норина С.П. Адренореактивность и осмотическая резистентность эритроцитов женщин при физиологически протекающей беременности и при наличии угрозы преждевременных родов // Вят. мед. вестн. 2012. № 1. С. 19–26.
10. Крысова А.В., Ноздрачѳев А.Д., Куншин А.А., Циркин В.И. Влияние блокаторов альфа- и бета-адренорецепторов на способность адреналина изменять осмотическую резистентность эритроцитов небеременных женщин // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 3: Биология. 2013. № 1. С. 54–68.
11. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М., 2003. 160 с.
12. Аоамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Длусская И.Г., Стрюк Р.И., Ляшко Е.С., Бейлин А.Л., Мисхин С.В., Герасимов А.Н., Брагинская С.Г. Метод оценки адренореактивности организма (β -АРМ) у беременных для прогнозирования течения родов // Проблемы репродукции. 2006. № 1. С. 91–97.
13. Стаселович Л.Ю., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В. Роль некоторых иммунологических и гуморальных факторов в прогнозировании перенашивания беременности // Междунар. мед. журн. 2008. Т. 14, № 2. С. 65–69.
14. Parpart A.K., Lorenz P.B., Parpart E.R., Gregg J.R., Chase A.M. The Osmotic Resistance (Fragility) of Human Red Cells // J. Clin. Invest. 1947. Vol. 26, № 4. P. 636–640.
15. Бабин А.П., Дворянский С.А., Циркин В.И., Трошкина Н.А., Гусева Е.В., Круть И.Ю., Костяев А.А. Изменение осмотической резистентности и адренореактивности эритроцитов у женщин при беременности // Гемореология в микро- и макроциркуляции: материалы междунар. конф. Ярославль, 2005. С. 196.
16. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В.В. Меньшикова. М., 1987. 368 с.
17. Николаева И.С., Медведев Б.И., Помаскин И.Н. Изменение адренореактивности эритроцитов под действием милдроната // Вестн. Юж.-Урал. гос. ун-та. Сер.: Образование, здравоохранение, физ. культура. 2011. № 39(256). С. 113–116.
18. Способ оценки альфа и бета₂-адренореактивности эритроцитов человека по изменению их осмотической резистентности под влиянием адреналина и адреноблокаторов: пат. 2493565 Рос. Федерация: МПК G01N33/49 / В.И. Циркин, А.И. Крысова; заявитель и патентообладатель Вят. гос. гуманитар. ун-т. Заявл. 12.08.2011, опубл. 20.09.2013, Бюл. № 26.
19. Данилов Ю.О., Циркин В.И. Влияние ацетилхолина на осмотическую резистентность эритроцитов человека // Микроциркуляция и гемореология: материалы IX Междунар. науч. конф. Ярославль, 2013. С. 37.
20. Володченко А.И., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л. Адренореактивность эритроцитов, определяемая по их адренозависимой агглютинации, у женщин на различных этапах репродуктивного процесса // Вят. мед. вестн. 2013. № 1. С. 25–31.
21. Володченко А.И., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л. Изменение скорости адренозависимой агглютинации эритроцитов у женщин на различных этапах репродуктивного процесса // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013. Т. 13, № 6. С. 10–15.
22. Циркин В.И., Володченко А.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Братухина О.А. Адрено- и М-холинореактивность эритроцитов женщин на протяжении репродуктивного процесса // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. 2014. № 2. С. 78–90.

23. Безмельцева О.М., Махнева А.И., Шушканова Е.Г., Циркин В.И., Черепанова Т.В., Дмитриева С.Л., Попова В.С., Хлыбова С.В., Костяев А.А. Влияние окситоцина на скорость агглютинации эритроцитов человека, индуцированной изогемагглютинирующей сывороткой // Мед. альм. 2014. № 5(35). С. 71–74.

24. Безмельцева О.М., Циркин В.И., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Черепанова Т.В., Костяев А.А. Влияние серотонина на скорость агглютинации эритроцитов, индуцированной Анти-D IgM-реагентом, у беременных женщин, рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов // Мед. альм. 2015. № 4(39). С. 55–58.

25. Марьина А.В. Время начала агглютинации эритроцитов человека, индуцированной изосероклоном™ – Анти-D IgM и фитогемагглютинидами фасоли и гороха // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: материалы VII Всерос. молодеж. науч. конф. Киров, 2015. С. 95–99.

26. Циркин В.И., Бышева М.В., Чистякова Л.В., Дмитриева С.Л., Черепанова Т.В., Братухина О.А., Костяев А.А., Марьина А.В. Влияние прогестерона и эстрогена на скорость агглютинации и адренореактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц // Мед. альм. 2015. № 4(39). С. 52–55.

27. Марьина А.В. Время начала агглютинации эритроцитов человека в присутствии адреналина, адреноблокаторов и в зависимости от индукторов агглютинации // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: материалы VIII Всерос. молодеж. науч. конф. Киров, 2016. С. 123–128.

28. Вырво А.В., Марьина А.В. Влияние эстрогена и прогестерона на скорость агглютинации эритроцитов человека, индуцированной анти-D IgM-реагентом // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: материалы VIII Всерос. молодеж. науч. конф. Киров, 2016. С. 41–46.

29. Cordeaux Y., Tattersall M., Charnock-Jones D.S., Smith G.C. Effects of Medroxyprogesterone Acetate on Gene Expression in Myometrial Explants from Pregnant Women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, № 12. P. 437–447.

30. Tan H., Yi L., Rote N.S., Hurd W.W., Mesiano S. Progesterone Receptor-A and -B Have Opposite Effects on Proinflammatory Gene Expression in Human Myometrial Cells: Implications for Progesterone Actions in Human Pregnancy and Parturition // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, № 5. P. 719–730.

31. Wetendorf M., DeMayo F.J. Progesterone Receptor Signaling in the Initiation of Pregnancy and Preservation of a Healthy Uterus // Int. J. Dev. Biol. 2014. Vol. 58, № 2-4. P. 95–106.

32. Prabhushankar R., Krueger C., Manrique C. Membrane Estrogen Receptors: Their Role in Blood Pressure Regulation and Cardiovascular Disease // Curr. Hypertens. Rep. 2014. Vol. 16, № 1. Art. 408.

33. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Хлыбова С.В. Бета-адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц (обзор литературы) // Урал. мед. журн. 2014. № 4(118). С. 5–14.

34. Николаева И.С. Использование милдроната в терапии угрожающих преждевременных родов // Вестн. Юж.-Урал. гос. ун-та. Сер.: Образование, здравоохранение, физ. культура. 2012. № 8(267). С. 113–117.

References

1. Kolobova E.V., Dvoryanskiy S.A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Otsenka β -adrenoreaktivnosti eritrotsitov po skorosti ikh osedaniya na fone adrenergicheskikh sredstv [Evaluation of Erythrocyte β -Adrenoreactivity by Their Sedimentation Rate Against the Background of Adrenergic Agents]. *Doklady RAN*, 1998, vol. 358, no. 5, pp. 695–698.

2. Nikolaeva I.S., Pomaskin I.N. Adrenozavisimaya SOE u neberemennykh zhenshchin i v dinamike razvitiya neoslozhnennoy beremennosti [Adrenalin-Dependent ESR in Non-Pregnant Women and in Uncomplicated Pregnancy Dynamics]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2011, no. 2 (spec. iss.), pp. 28–31.

3. Bushkova E.N., Bezmel'tseva O.M., Mar'ina A.V. Vliyaniye oksitotsina, atsetilkholina i adrenalina na skorost' osedaniya eritrotsitov geparinizirovannoy venoznoy krovi beremennykh zhenshchin i rozhenits [Effect of Oxytocin, Acetylcholine and Adrenalin on Erythrocyte Sedimentation Rate of Heparinized Venous Blood in Pregnant and Parturient Women]. *Voprosy fundamental'noy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyakh studentov vuzov: materialy VII Vseros. molodezh. nauch. konf.* [Issues of Fundamental and Applied Physiology in the Research of University Students: Proc. 7th All-Russ. Youth Sci. Conf.]. Киров, 2015, pp. 23–27.

4. Filimonova M.S., Bezmel'tseva O.M. Sposobnost' progesterona i estrogenov izmenyat' skorost' osedaniya eritrotsitov geparinizirovannoy venoznoy krovi beremennykh zhenshchin i rozhenits [The Ability of Estrogen and Progesterone to Change the Erythrocyte Sedimentation Rate of Heparinized Venous Blood in Pregnant and Parturient Women]. *Voprosy fundamental'noy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyakh studentov vuzov: materialy VII Vseros. molodezh. nauch. konf.* [Issues of Fundamental and Applied Physiology in the Research of University Students: Proc. 7th All-Russ. Youth Sci. Conf.]. Kirov, 2015, pp. 155–159.

5. Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L., Bratukhina O.A., Popova V.S., Zaytseva O.O., Khudyakov A.N., Shushkanova E.G. Eritrotsity, trombotsity kak indikatory techeniya beremennosti, rodov i sostoyaniya beta-adrenoretseptornogo ingibiruyushchego mekhanizma (Obzor literatury) [Erythrocytes and Platelets as Indicators of Pregnancy and Labor and Condition of Beta-Adrenergic Inhibitory Mechanism (Review)]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*, 2015, no. 5, pp. 15–25.

6. Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L., Bratukhina O.A., Popova V.S., Shushkanova E.G. Khemoreaktivnost' eritrotsitov kak otrazhenie techeniya beremennosti i rodov (obzor literatury) [Chemoreactivity of Erythrocytes as Indicators of Pregnancy and Labor (Review)]. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2015, no. 4, pp. 143–150.

7. Bushkova E.N., Dushina E.E., Mar'ina A.V. Vliyanie oksitotsina, progesterona i atozibana (traktotsila) na skorost' osedaniya eritrotsitov geparinizirovannoy venoznoy krovi beremennykh zhenshchin i rozhenits [Effect of Oxytocin, Progesterone and Atosiban (*Tractocile*) on Erythrocyte Sedimentation Rate of Heparinized Venous Blood in Pregnant and Parturient Women]. *Voprosy fundamental'noy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyakh studentov vuzov: materialy VIII Vseros. molodezh. nauch. konf.* [Issues of Fundamental and Applied Physiology in the Research of University Students: Proc. 8th All-Russ. Youth Sci. Conf.]. Kirov, 2016, pp. 34–39.

8. Tsirkin V.I., Krysova A.V., Kunshin A.A. *Sposob otsenki osmoticheskoy rezistentnosti eritrotsitov* [A Method of Estimating Osmotic Resistance of Red Blood Cells]. Patent RF no. 2419792, 2011.

9. Krysova A.V., Tsirkin V.I., Kunshin A.A., Khlybova S.V., Tarlavina M.G., Norina S.P. Adrenoreaktivnost' i osmoticheskaya rezistentnost' eritrotsitov zhenshchin pri fiziologicheskoy protekayushchey beremennosti i pri nalichii ugrozy prezhdevremennykh rodov [Adrenoreactivity and Osmotic Resistance of Erythrocytes at Normal Pregnancy and Threatened Preterm Labour]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2012, no. 1, pp. 19–26.

10. Krysova A.V., Nozdrachev A.D., Kunshin A.A., Tsirkin V.I. Vliyanie blokatorov al'fa- i beta-adrenoretseptorov na sposobnost' adrenalina izmenyat' osmoticheskuyu rezistentnost' eritrotsitov neberemennykh zhenshchin [The Effect of Alpha- and Beta-Adrenoblockers on the Ability of Adrenaline to Change the Osmotic Resistance of Erythrocytes of Nonpregnant Women]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3: Biologiya*, 2013, no. 1, pp. 54–68.

11. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. *Adrenoreaktivnost' i serdechno-sosudistaya sistema* [Adrenoreactivity and Cardiovascular System]. Moscow, 2003. 160 p.

12. Adamyan L.V., Smol'nova T.Yu., Dlusskaya I.G., Stryuk R.I., Lyashko E.S., Beylin A.L., Miskhin S.V., Gerasimov A.N., Braginskaya S.G. Metod otsenki adrenoreaktivnosti organizma (β -ARM) u beremennykh dlya prognozirovaniya techeniya rodov [Method of Estimating Body's Adrenoreactivity (β -APM) in Pregnant Women to Predict the Course of Labour]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*, 2006, no. 1, pp. 91–97.

13. Staselovich L.Yu., Lazurenko V.V., Mertsalova O.V. Rol' nekotorykh immunologicheskikh i gumoral'nykh faktorov v prognozirovanii perenashivaniya beremennosti [The Role of Some Immunological and Humoral Factors in Predicting Postterm Pregnancy]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*, 2008, vol. 14, no. 2, pp. 65–69.

14. Parpart A.K., Lorenz P.B., Parpart E.R., Gregg J.R., Chase A.M. The Osmotic Resistance (Fragility) of Human Red Cells. *J. Clin. Invest.*, 1947, vol. 26, no. 4, pp. 636–640.

15. Babin A.P., Dvoryanskiy S.A., Tsirkin V.I., Troshkina N.A., Guseva E.V., Krut' I.Yu., Kostyaev A.A. Izmenenie osmoticheskoy rezistentnosti i adrenoreaktivnosti eritrotsitov u zhenshchin pri beremennosti [Changes in Erythrocyte Osmotic Resistance and Adrenoreactivity in Women During Pregnancy]. *Gemoreologiya v mikro- i makrotsirkulyatsii: materialy mezhdunar. konf.* [Hemorheology in Micro- and Macrocirculation: Proc. Int. Conf.]. Yaroslavl, 2005, p. 196.

16. *Laboratornye metody issledovaniya v klinike* [Laboratory Methods in a Clinic]. Ed. by V.V. Men'shikov. Moscow, 1987. 368 p.

17. Nikolaeva I.S., Medvedev B.I., Pomaskin I.N. Изменение адrenoактивности эритроцитов под действием милдроната [Changes in Erythrocyte Adrenoreactivity Caused by Mildronate]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Obrazovanie, zdravookhranenie, fizicheskaya kul'tura*, 2011, no. 39, pp. 113–116.

18. Tsirkin V.I., Krysova A.I. *Sposob otsenki al'fa i beta2-adrenoaktivnosti eritrotsitov cheloveka po izmeneniyu ikh osmoticheskoy rezistentnosti pod vliyaniem adrenalina i adrenoblokatorov* [Method of Estimating Alpha- and Beta2-Adrenoreactivity of Human Red Blood Cells by the Changes in Their Osmotic Resistance Under the Influence of Adrenaline and Adrenoblockers]. Patent RF no. 2493565, 2013.

19. Danilov Yu.O., Tsirkin V.I. Влияние ацетилхолина на осмотическую резистентность эритроцитов человека [Effect of Acetylcholine on the Osmotic Resistance of Human Erythrocytes]. *Mikrotsirkulyatsiya i gemoreologiya: materialy IX Mezhdunar. nauch. konf.* [Microcirculation and Hemorheology: Proc. 9th Int. Sci. Conf.]. Yaroslavl, 2013, p. 37.

20. Volodchenko A.I., Tsirkin V.I., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L. Адrenoактивность эритроцитов, определяемая по их адренозависимой агглютининности, у женщин на различных этапах репродуктивного процесса [Adrenoreactivity of Woman Erythrocytes at Various Stages of the Reproductive Process Defined by Their Adrenaline-Dependent Agglutination]. *Iyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2013, no. 1, pp. 25–31.

21. Volodchenko A.I., Tsirkin V.I., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L. Изменение скорости адренозависимой агглютининности эритроцитов у женщин на различных этапах репродуктивного процесса [Changes in the Rate of Adrenaline-Dependent Agglutination in the Red Blood Cells of Women at Various Stages of the Reproductive Process]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2013, vol. 13, no. 6, pp. 10–15.

22. Tsirkin V.I., Volodchenko A.I., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L., Bratukhina O.A. Адreno- и M-холинореактивность эритроцитов женщин на протяжении репродуктивного процесса [90 Adreno- and M-Cholinergic Reactivity of Erythrocytes in Women Throughout Their Reproductive Process]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2014, no. 2, pp. 78–90.

23. Bezmel'tseva O.M., Makhneva A.I., Shushkanova E.G., Tsirkin V.I., Cherepanova T.V., Dmitrieva S.L., Popova V.S., Khlybova S.V., Kostyaev A.A. Влияние окситоцина на скорость агглютининности эритроцитов человека, индуцированной изогеммагглютининирующей сывороткой [Influence of Oxytocin on the Rate of Agglutination of Human Erythrocytes Induced by Isohemagglutinating Serum]. *Meditsinskiy al'manakh*, 2014, no. 5, pp. 71–74.

24. Bezmel'tseva O.M., Tsirkin V.I., Dmitrieva S.L., Bratukhina O.A., Cherepanova T.V., Kostyaev A.A. Влияние серотонина на скорость агглютининности эритроцитов, индуцированной Анти-D IgM-реагентом, у беременных женщин, рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов [Influence of Serotonin on the Rate of Agglutination of Erythrocytes Induced by Anti-D IgM-Reagent in the Case of Pregnant Women, Birthing Mothers and Women Having the Danger of Premature Delivery]. *Meditsinskiy al'manakh*, 2015, no. 4, pp. 55–58.

25. Mar'ina A.V. Время начала агглютининности эритроцитов человека, индуцированной изосероклоном™ – Анти-D IgM и фитогеммагглютининами фасоли и гороха [The Start Time of Human Erythrocyte Agglutination Induced by Isoseroclone™ – Anti-D IgM and Phytohemagglutinin of Beans and Peas]. *Voprosy fundamental'noy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyakh studentov vuzov: materialy VII Vseros. molodezh. nauch. konf.* [Issues of Fundamental and Applied Physiology in the Research of University Students: Proc. 7th All-Russ. Youth Sci. Conf.]. Kirov, 2015, pp. 95–99.

26. Tsirkin V.I., Bysheva M.V., Chistyakova L.V., Dmitrieva S.L., Cherepanova T.V., Bratukhina O.A., Kostyaev A.A., Mar'ina A.V. Влияние прогестерона и эстрогена на скорость агглютининности и адrenoактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц [Influence of Progesterone and Estrogen on the Rate of Agglutination and Adrenal Reactivity of Erythrocytes of Pregnant and Birthing Women]. *Meditsinskiy al'manakh*, 2015, no. 4, pp. 52–55.

27. Mar'ina A.V. Время начала агглютининности эритроцитов человека в присутствии адrenalina, adrenoblokatorov и в зависимости от индукторов агглютининности [The Start Time of Human Erythrocyte Agglutination in the Presence of Adrenaline, Adrenoblockers and Depending on Agglutination Inducers]. *Voprosy fundamental'noy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyakh studentov vuzov: materialy VIII Vseros. molodezh. nauch. konf.* [Issues of Fundamental and Applied Physiology in the Research of University Students: Proc. 8th All-Russ. Youth Sci. Conf.]. Kirov, 2016, pp. 123–128.

28. Vyrvo A.V., Mar'ina A.V. Vliyanie estrogena i progesterona na skorost' agglyutinatsii eritrotsitov cheloveka, indutsirovannoy anti-D IgM-reagentom [Effect of Estrogen and Progesterone on the Rate of Human Erythrocyte Agglutination Induced by Anti-D IgM-Reagent]. *Voprosy fundamental'noy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyakh studentov vuzov: materialy VIII Vseros. molodezh. nauch. konf.* [Issues of Fundamental and Applied Physiology in the Research of University Students: Proc. 8th All-Russ. Youth Sci. Conf.]. Kirov, 2016, pp. 41–46.

29. Cordeaux Y., Tattersall M., Charnock-Jones D.S., Smith G.C. Effects of Medroxyprogesterone Acetate on Gene Expression in Myometrial Explants from Pregnant Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, vol. 95, no. 12, pp. 437–447.

30. Tan H., Yi L., Rote N.S., Hurd W.W., Mesiano S. Progesterone Receptor-A and -B Have Opposite Effects on Proinflammatory Gene Expression in Human Myometrial Cells: Implications for Progesterone Actions in Human Pregnancy and Parturition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, vol. 97, no. 5, pp. 719–730.

31. Wetendorf M., DeMayo F.J. Progesterone Receptor Signaling in the Initiation of Pregnancy and Preservation of a Healthy Uterus. *Int. J. Dev. Biol.*, 2014, vol. 58, no. 2-4, pp. 95–106.

32. Prabhushankar R., Krueger C., Manrique C. Membrane Estrogen Receptors: Their Role in Blood Pressure Regulation and Cardiovascular Disease. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2014, vol. 16, no. 1. Art. 408.

33. Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Khlybova S.V. Beta-adrenoretseptornyy ingibiruyushchiy mekhanizm i ego rol' v regulyatsii sokratitel'noy deyatel'nosti matki beremennykh zhenshchin i rozhenits (obzor literatury) [Beta-Adrenoceptor Inhibitory Mechanism and Its Role in the Regulation of Uterine Activity in Pregnant Women and Mothers (Review)]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*, 2014, no. 4, pp. 5–14.

34. Nikolaeva I.S. Ispol'zovanie mildronata v terapii ugrozhayushchikh prezhdevremennykh rodov [The Use of Mildronate in the Treatment of Threatened Preterm Labour]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Obrazovanie, zdravookhranenie, fizicheskaya kul'tura*, 2012, no. 8, pp. 113–117.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.48

Viktor I. Tsirkin*/**, Aleksandr D. Nozdrachev***, Konstantin Yu. Anisimov****,
Svetlana L. Dmitrieva*****, Ol'ga A. Bratukhina*****, Svetlana V. Khlybova*****

*Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)

**Vyatka State University (Kirov, Russian Federation)

***Saint Petersburg State University (St. Petersburg, Russian Federation)

****Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russian Federation)

*****Kirov Regional Clinical Perinatal Centre (Kirov, Russian Federation)

*****Kirov State Medical University (Kirov, Russian Federation)

BACKGROUND AND BAS-INDUCED CHANGES IN ERYTHROCYTE FUNCTIONAL STATE AS INDICATORS OF THE THREAT OF PRETERM LABOUR IN WOMEN (Part 1)

This paper analyses literature by 32 indicators that reflect the background and induced by biologically active substances (BAS) functional state of erythrocytes in pregnant (all trimesters) and parturient (latent phase, stage 1 of labour) women and those with threatened preterm labour (TPL). Eleven indicators reflect the aggregation and sedimentation properties of erythrocytes (erythrocyte sedimentation rate, ESR), 6 – erythrocyte osmotic resistance (EOR) to hypotonic medium, and 15 – erythrocyte agglutinability determined by their agglutination start time (AST). All of the indicators are studied in terms of their use for the diagnosis of TPL and probability estimation of TPL transition to preterm labour (PL). Part 1 examines the first two groups of indicators. The analysis showed good prospects of further research

into the background and BAS-induced ESR of heparinized venous blood (ESR_{HEP}). For instance, this method revealed that background ESR_{HEP} reaches its response maximum at term labour and TPL. In addition, we describe the changes in the nature of ESR_{HEP} response during pregnancy, labour and at TPL to adrenaline, acetylcholine, oxytocin, serotonin, dydrogesterone and estradiol, as well as the ability of dydrogesterone to modulate ESR_{HEP} responses to these BAS. The method of ESR_{HEP} proved that erythrocytes contain two populations of oxytocin receptors (OR): atosiban-sensitive (dydrogesterone increases the efficiency of their activation in women with TPL) and atosiban-insensitive. Further, this article describes an original method of estimating background and BAS-induced EOR based on a short-term (30–120 sec) exposure of erythrocytes in distilled water containing 2.5 mM $CaCl_2$; during the study of erythrocyte response to adrenaline and acetylcholine the water contained adrenergic and cholinergic agents, respectively. Moreover, the paper shows an increase in background EOR in pregnancy (including at TPL), peaking at labour, as well as a rising activation efficiency of erythrocyte beta-adrenoceptors during pregnancy and a prenatal increase in activation efficiency of alpha-adrenoceptors.

Keywords: erythrocyte functional state, indicators of the threat of preterm labour, erythrocyte sedimentation rate, erythrocyte osmotic resistance, erythrocyte sedimentation and aggregation, pregnancy, labour.

Поступила 03.10.2016
Received 3 October 2016

Corresponding author: Viktor Tsirkin, address: ul. Butlerova 49, Kazan, 420012, Russian Federation / ul. Moskovskaya 36, Kirov, 610000, Russian Federation; e-mail: tsirkin@list.ru

For citation: Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.Yu., Dmitrieva S.L., Bratukhina O.A., Khlybova S.V. Background and BAS-Induced Changes in Erythrocyte Functional State as Indicators of the Threat of Preterm Labour in Women (Part 1). *Journal of Medical and Biological Research*, 2017, vol. 5, no. 1, pp. 48–62. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.48