

– P. 21–28.

20. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. M. J. Bolland, A. Grey, A. Avenell [et al.]. *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – d2040.

21. Long-term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. K. Michaëlsson, H. Melhus, E. Warensjö Lemming [et al.]. *BMJ*. – 2013. – Vol. 346:f228. – doi: 10.1136/bmj.f228.

22. Li, K. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). K. Li, R. Kaaks, J. Linseisen, S. Rohrmann. *Heart*. – 2012. – Vol. 98 (12). – P. 920–925.

23. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. R. L. Prentice, M. B. Pettinger, R. D. Jackson [et al.]. *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol. 24. – P. 567–580.

24. The Effects of Calcium Supplementation on Verified Coronary Heart Disease Hospitalization and Death in Postmenopausal Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J. R. Lewis, S. Radavelli-Bagatini, L. Rejnmark [et al.]. *J Bone Miner Res*. – 2014. – doi: 10.1002/jbmr.2311.

25. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density. S. Bonnick, S. Broy, F. Kaiser [et al.]. *Curr Med Res Opin*. – 2007. – Vol. 23. – P. 1341–1349.

26. The impact of dietary calcium intake and vitamin D status on the effects of zoledronate. S. Bourke, M. Bolland, A. Grey [et al.]. *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol. 24. – P. 349–354.

27. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. M. H. Murad, M. T. Drake, R. J. Mullan [et al.]. *J Clin*

Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97 (6). – P. 1871–1880.

28. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. J. Compston, C. Bowring, C. Cooper [et al.]. *Maturitas*. – 2013. – Vol. 75. – P. 392–396.

29. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. F. Cosman, R. Lindsay, M. S. LeBoff [et al.]. – Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2014. – 55 p.

30. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. J. A. Kanis, E. V. McCloskey, H. Johansson [et al.]. *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol. 24 (1). – P. 23–57.

Authors

Hodyrev Vitaly N.

Ural State Medical University, department of preventive and family medicine, Yekaterinburg, Russian Federation
MD, PhD, assistant professor

Maksimov Dmitry M.

Ural State Medical University, department of preventive and family medicine, Yekaterinburg, Russian Federation
MD, PhD, associate professor

Lesnyak Olga M.

Ural State Medical University, department of preventive and family medicine; Yekaterinburg, Russian Federation
MD, PhD, professor

Northwest State Medical University named after I. I. Mechnikov, department of family medicine, Sankt-Petersburg, Russian Federation
professor;

The President of the Russian Osteoporosis Foundation
Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repina str, 3
akkem777@yandex.ru

УДК 612.111.44:615.373.34

*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)

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО «Вятский государственный гуманитарный университет» Минобрнауки России, г. Киров, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Киров, Российская Федерация

КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» Минздрава Кировской области, г. Киров, Российская Федерация

Резюме. В статье представлены данные литературы, в том числе, полученные авторами обзора. Они касаются характера реакции эритроцитов мужчин и женщин (небеременных, беременных, женщин с угрозой преждевременных родов, и рожениц) на воздействие ацетилхолина (АХ, 10^{-10} – 10^{-6} г/мл), окситоцина (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл), серотонина (10^{-9} – 10^{-6} г/мл), водорастворимого прогестина дидрогестерона, или «Дюфастона» (10^{-9} – 10^{-6} г/мл) и эстрадиола валерата, или «Прогинова» (10^{-9} – 10^{-6} г/мл). Реакцию эритроцитов оценивали по изменению скорости агглютинации эритроцитов (САЭ; все вещества), по изменению СОЭ (все вещества, кроме серотонина), либо по изменению осмотической резистентности эритроцитов, или ОРЭ (только АХ). Показано, что характер реакции на вещества зависит от ее вида, от концентрации БАВ а также от пола, а у женщин — от этапа репродуктивного процесса. Эта реакция отражает наличие в мембране эритроцитов рецепторов для восприятия ацетилхолина (М-XP), окситоцина (OR), серотонина (5-НТ), прогестерона (mRP) и эстрогенов (mER). Предполагается, что экспрессия этих рецепторов или эффективность их активации у женщин меняется при беременности и в родах и поэтому реакция эритроцитов на БАВ может отражать характер течения беременности, в том числе служить для оценки вероятности перехо-

да УИР в преждевременные роды. Так, показано, что окситоцин и серотонин изменяют САЭ у рожениц (соответственно, снижают ее или повышают), а у женщин с УИР, которая не перешла в преждевременные роды, оба гормона не изменяют САЭ.

Ключевые слова: беременность, роды, угроза преждевременных родов, эритроциты, ацетилхолин, окситоцин, серотонин, прогестерон и эстрадиол

Ранее в нашей обзорной работе [1] были представлены данные, касающиеся изменения адренореактивности эритроцитов женщин на различных этапах репродуктивного процесса, в том числе при наличии у женщин угрозы преждевременных родов (УИР), которую мы рассматриваем как проявление дисфункции бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (бета-АРИМ), представление о котором было подробно дано ранее [1, 2]. В данной работе приводятся сведения, отражающие изменение функциональных свойств эритроцитов небеременных и беременных женщин, рожениц и женщин с УИР (а в ряде случаев, и мужчин как контрольной группы) под влиянием других биологически активных веществ (БАВ) неадренергической природы, в том числе таких гормонов, как окситоцин, серотонин, прогестерон, эстроге-

ны и медиатора ацетилхолина. Для краткости мы предлагаем использовать термин «хемореактивность эритроцитов», подразумеваемая под этим реакцией эритроцита на различные биологически активные вещества, включая и адренергические, которая может проявиться при условии наличия на мембране эритроцитов соответствующих рецепторов. При исследовании влияния конкретного вещества мы предлагаем использовать термины «адрено-», «холино-», «окситоцино-», «серотонино-», «прогестероно-», «эстрогено-реактивность» и им подобные термины в зависимости от вида исследуемого БАВ. При этом в качестве реакции эритроцита, очевидно, можно использовать изменение таких его свойств, как способность к агрегации, способность к агглютинации, способность к деформируемости, способность к седиментации, способность сохранять жизнеспособность в гипотонической или в гипертонической среде другие свойства. В настоящее время имеется огромный арсенал методик (в том числе, доступных для рутинной практики), позволяющих оценивать эти свойства эритроцитов. Очевидно, что выбор адекватных и надежных методик из этого арсенала — это один из методически сложных и важных моментов, возникающий при исследовании хемореактивности эритроцитов, о чем свидетельствуют приводимые ниже данные, особенно, полученные нами при исследовании холинореактивности эритроцитов. В целом, представленные в обзоре данные о хемореактивности эритроцитов рассматриваются с позиции концепции о бета-АРИМ, согласно которой ингибирование сократительной деятельности матки (СДМ) при беременности осуществляется за счет активации бета-адренорецепторов миометрия, а родовой процесс обусловлен снятием бета-АРИМ, в том числе с участием эстрогенов, окситоцина, серотонина, гистамина, ряда цитокинов и других БАВ на фоне прекращения активации ядерных прогестероновых рецепторов типа. PR-B под влиянием прогестерона.

Оценка холинореактивности эритроцитов

Как известно, парасимпатическая система играет важную роль в регуляции висцеральных процессов, а ее реализация осуществляется с участием никотиновых и мускариновых рецепторов, или М-ХР [2]. Среди М-ХР выделяют пять изоформ — M_1 -, M_2 -, M_3 -, M_4 и M_5 -ХР [2–4]. Из них наиболее значимыми и изученными являются первые четыре [3, 4]. Все М-ХР относятся к суперсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белками [3, 4]. Показано [2], что миометрия у небеременных женщин чувствителен к ацетилхолину (АХ) как утеростимулятору, а у беременных и рожениц — рефрактен к нему. С этих позиций представляют большой интерес данные о М-холинореактивности эритроцитов мужчин и женщин.

Используя метод оценки осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ), предложенный нами [5], и взяв за основу принцип метода оценки хемореактивности эритроцитов по изменению ОРЭ в присутствии биологически активного вещества [6], в опытах с эритроцитами мужчин было показано [7, 8], что при 45-секундной экспозиции эритроцитов в дистиллированной воде (ДВ), содержащей 2,5 мМ $CaCl_2$, ацетилхолин (АХ) в концентрациях 10^{-10} , 10^{-9} , ..., 10^{-5} г/мл незначительно, но статистически значимо (*, $p < 0,05$ по критерию Стьюдента) снижает число негемолизированных эритроцитов (ЧНЭ) соответственно до 94,2%*, 92,6%*, 93,1%*, 89,4%*, 89,4%* и 91,66%* от экспозиционного контроля (ЭК45), т. е. от ЧНЭ, наблюдаемого при 45-секундной экспозиции в ДВ в отсутствие АХ. Это означает, что АХ снижает ОРЭ у мужчин. Это снижение не зависело от концентрации ацетилхолина, сохранялось в опытах с эритроцитами, подвергнутыми трехкратной отмывке 0,9% раствором NaCl, не блокировалось атропином (10^{-6} г/мл), селективным блокатором M_1 -ХР гастропепином (10^{-6} г/мл) и селективным блокатором M_4 -ХР тропикамидом (10^{-6} г/мл), но блокировалось антагонистом M_3 -ХР препаратом 4-DAMP (4-дифенилацетоксин-метилпиперидин метиодид). Это означает, что снижение ОРЭ под влиянием АХ, наблюдаемое у мужчин, происходит за счет активации M_3 -ХР. Опыты с эритроцитами женщин показали [8], что ОРЭ небеременных и беременных женщин, а также рожениц (латентная фаза I периода неосложненных родов) не изменялась под влиянием АХ. Это означает, что до беременности, во время беременности и в родах эритроциты женщин рефрактены к АХ. Однако при исследовании М-холинореактивности эритроцитов жен-

щин другими методами, в частности по АХ-зависимой агглютинации эритроцитов [9–11] или по АХ-зависимой СОЭ [12] были получены иные данные.

Так, при исследовании влияния АХ на время начала агглютинации (ВНА) эритроцитов показано [9–11], что АХ (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) снижает (независимо от его концентрации) ВНА эритроцитов у мужчин (до 83–70% от контроля) и у небеременных женщин, находящихся в фолликулярной фазе цикла (до 78–71% от контроля), т.е. повышает у них скорость агглютинации эритроцитов. В то же время АХ не влияет на ВНА эритроцитов небеременных женщин, находящихся в лютеиновой фазе цикла. Установлено [9, 11], что АХ, как правило, не влияет на ВНА эритроцитов беременных в I и II триместрах, но статистически значимо увеличивает ВНА у женщин в III триместре (в концентрациях 10^{-9} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл соответственно до 107%, 106% и 109% от контроля), но снижает ВНА у рожениц и у женщин с УПР в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл (у рожениц — соответственно до 88%, 81% и 70% от контроля, при УПР — до 88%, 82% и 78% от контроля). Снижение ВНА под влиянием АХ, т.е. рост скорости агглютинации эритроцитов блокировалось атропином [9], а также селективным блокатором M_1 -ХР гастропепином (10^{-6} г/мл) и селективным блокатором M_3 -ХР препаратом 4-DAMP, но не блокировалось селективным блокатором M_4 -ХР тропикамидом (10^{-6} г/мл) [10]. Снижение ВНА под влиянием АХ также блокировалось ингибитором циклооксигеназы и фосфолипазы А2 индометационом, ингибитором кальмодулина трифлуоперазином, блокатором Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов $BaCl_2$ и блокатором Ca^{2+} -каналов верапамилом [10]. Все это означает, что, вероятнее всего, рост скорости агглютинации эритроцитов под влиянием АХ обусловлен активацией M_1 -ХР и M_3 -ХР, при которой снижается отрицательный поверхностный заряд эритроцитов вследствие выхода из них ионов калия по Са-зависимым ионным каналам [10]. Предполагается, что увеличение ВНА, т.е. снижение скорости агглютинации эритроцитов, которое наблюдается под влиянием АХ у женщин в III триместре, обусловлено активацией M_2 - и/или M_4 -ХР [10, 11]. Таким образом, все это позволяет заключить, что при беременности эритроциты меняют М-холинореактивность, что обусловлено снижением в них экспрессии M_1 -ХР и M_3 -ХР и восстановлением экспрессии этих рецепторов при срочных родах и при УПР. Это означает, что определение М-холинореактивности эритроцитов по скорости агглютинации может быть использовано для диагностики УПР и определения вероятности ее перехода в преждевременные роды.

При исследовании М-холинореактивности эритроцитов по характеру изменения СОЭ гепаринизированной крови (т.е. не цитратной!) под влиянием АХ в концентрации 10^{-6} г/мл было установлено [12], что СОЭ в присутствии АХ у беременных (I, II и III триместры) женщин, у рожениц и у женщин с УПР составила соответственно (медиана, 25 и 75 процентиля) 47,5* (6;127)%, 79,5 (56;125)%, 93 (61;120)%, 113* (105;139) и 111 (61;163)% от контроля (* — различия с контролем статистически значимы по критерию Уилкоксона при $p < 0,05$). Эти данные позволяют заключить, что в I триместре эритроциты еще чувствительны к АХ, во II и III триместрах — рефрактены к нему, а в родах восстанавливается чувствительность к АХ, но при этом характер ответа на воздействие АХ меняется — если в I триместре АХ снижает СОЭ, то в родах АХ повышает СОЭ. При этом реакция эритроцитов на АХ у женщин с УПР, которые не перешли в преждевременные роды, была такой же, как у женщин без УПР.

Таким образом, три метода оценки М-холинореактивности эритроцитов женщин (АХ-зависимая ОРЭ, АХ-зависимая агглютинация и АХ-зависимая СОЭ) дали результаты, которые по-разному отражают изменение М-холинореактивности эритроцитов при беременности и в родах. Первый метод (АХ-зависимая ОРЭ) указывает на то, что при беременности и в родах эритроциты рефрактены к АХ, в то время как два других метода говорят об ее изменении, но характер этих изменений зависит от применяемого метода. В частности, метод АХ-зависимой СОЭ указывает на то, что при УПР М-холинореактивность остается такой же, как и у женщин без УПР, а метод АХ-зависимой агглютинации эритроцитов указывает на то, что при УПР М-холинореактивность эритроцитов меняется и она становится такой же, как у рожениц и у женщин. Полагаем, что изучение М-холинореактивности

эритроцитов беременных и рожаящих женщин весьма перспективно, особенно, с позиций представлений об участии парасимпатической системы в регуляции состоянии шейки матки, в том числе ее «зрелости» и сократительной активности ее миоцитов [2].

Окситоцинореактивность эритроцитов

Недавно было показано, что окситоцин, активируя СДМ небеременных женщин, способствует процессу оплодотворения [13]. Известно, что при беременности окситоцин не влияет на СДМ, а в конце беременности индуцирует и поддерживает родовую деятельность, в связи с чем он широко используется в акушерской практике, в том числе и для коррекции слабости родовой деятельности [2, 14–17]. Известно, что окситоцин способствует лактации [2, 14, 17]. Недавно установлено, что окситоцин, активируя остеобласты и ингибируя остеокласты, способствует росту костной ткани у человека [18]. Окситоциновые рецепторы (ОР) обнаружены в миокарде человека [19]. Активируя их, окситоцин выполняет кардиопротекторную функцию, а за счет повышения синтеза NO и усиления влияния вагуса вызывает отрицательные хронотропные и инотропные эффекты, что приводит к гипотонии [20]. Окситоцин выступает в роли регулятора пищевого поведения, теплового гомеостаза, жирового обмена, функции поджелудочной железы [19], и, вероятно, участвует в регуляции эякуляции [2]. Окситоцин участвует в реализации ряда психических функций, в том числе памяти, а также является участником социальной адаптации [17, 19, 21]. Дисфункция окситоциновых рецепторов имеет отношение к развитию шизофрении [17], тревожных состояний [17], аутизма [17, 22], анорексии [19]. В частности, полиморфизм гена окситоциновых рецепторов типа rs2254298 выявлен при аутизме [22]. Вероятнее всего, имеется один тип ОР [2, 13, 15, 16, 18, 20, 22–26]. Создан ряд селективных антагонистов ОР в том числе atosiban [26], который предложено применять при угрозе преждевременных родов [26]. Окситоциновые рецепторы относятся к рецепторам, ассоциированным с G-белком [19, 24, 25]. Полагают, что при взаимодействии окситоцина с ОР активируется Gq-белок; это, в свою очередь, активирует фосфолипазу Сбета [19, 24], в результате чего образуется инозитолтрифосфат, повышающий концентрацию ионов Ca^{2+} в цитозоле [24]. Возможна ассоциация ОР и с другими видами G-белка [19]. Поэтому эффекты окситоцина могут быть различными по своей направленности [19]. Ряд авторов рассматривает ОР как прогестерон-связывающие белки мембраны, или PGRMC [27], так как прогестерон, соединяясь с аллостерическим центром ОР, инактивирует этот рецептор [23, 24]. Показано, что интенсивность экспрессии ОР зависит от уровня прогестерона и эстрогенов, а также от степени растяжения матки и выраженности воспалительного процесса [16]. У женщин экспрессия ОР в миометрии достигает максимума в начале родовой деятельности и резко снижается в послеродовом периоде [15, 16]. Отмечены индивидуальные особенности экспрессии ОР в миометрии беременных женщин, что коррелирует с характером родовой деятельности [15]. Таким образом, данные в отношении окситоцинореактивности эритроцитов крови могут представлять большой клинический интерес.

При оценке влияния окситоцина (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) на время начала агглютинации (ВНА) эритроцитов мужчин и женщин, которую индуцировали изогомагглютинирующей сывороткой I группы, установлено [28], что у мужчин окситоцин в концентрациях 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл статистически значимо повышает ВНА эритроцитов соответственно (Ме; 25 и 75 перцентили) до 115,5 (100; 125)%* и до 120,0 (109; 133)%* от исходного уровня, а в остальных концентрациях он не влияет на ВНА. Это отражает представление об участии окситоцина в регуляции различных функций в организме человека [2, 18, 19, 20, 22]. При исследовании эритроцитов женщин установлено, что окситоцин ни в одной из исследуемых концентраций (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) не влияет на ВНА у небеременных женщин, беременных (I, II и III триместры), в том числе при наличии УПР, но статистически значимо повышает ВНА - до 118,0 (104; 140,5)%* от контроля - у рожениц при его использовании в концентрации 10^{-3} МЕ/мл [28]. У лактирующих женщин (8–29 дней после родов) окситоцин не влиял на ВНА эритроцитов [28]. Таким образом, методом окситоцинзависимой агглютинации эритроцитов показано, что у женщин эритроциты рефрактерны к окситоцину вне беременности и во время беременности, но при-

обретают относительно невысокую чувствительность к окситоцину в I периоде родов. Однако после родов они утрачивают ее, несмотря на то, что у женщин начинается процесс лактации, в регуляции которой окситоцин, как известно [2, 14, 17], принимает непосредственное участие.

При оценке влияния окситоцина (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) на СОЭ у беременных (I, II и III триместры) женщин, рожениц (I период родов) и у женщин с УПР установлен необычный феномен [12] — низкие концентрации окситоцина (10^{-7} и 10^{-6} М Е/мл) существенно снижают СОЭ во всех исследованных группах. В частности, в концентрации 10^{-7} МЕ/мл окситоцин снижал СОЭ статистически значимо (Ме, 25 и 75 перцентили) в этих пяти группах соответственно до 7,5 (1;5)%*, 27 (17;49)%*, 24 (10;98)%*, 14 (3;124)%* и 16 (5;85)%* от контроля, а в концентрации 10^{-6} МЕ/мл соответственно — до 12 (2;59)%*, 31 (8;117)%*, 87 (50;119)%*, 24 (7;132)%* и 45 (11;97)%* от контроля, т.е. лишь у женщин в III триместре это снижение было статистически незначимо. В концентрации 10^{-5} МЕ/мл и 10^{-3} МЕ/мл окситоцин ни в одной из 5 групп не изменял СОЭ, а в концентрации 10^{-4} МЕ/мл он статистически значимо снижал СОЭ лишь у рожениц — до 81 (25;100)%*, не влияя при этом на СОЭ в остальных четырех группах, в том числе и 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 не меняется при беременности, в родах и при УПР. Вторая популяция ОР обладает более низкой чувствительностью к окситоцину, а ее экспрессия возрастает в родах, но не при УПР.

В целом, оба метода исследования (окситоцинзависимая агглютинация и окситоцинозависимая СОЭ) выявили, что реакция на относительно высокие концентрации окситоцина (10^{-4} или 10^{-3} МЕ/мл) появляется у рожениц, в то время как у беременных женщин, в том числе при наличии УПР, она отсутствует. Не исключено, что у женщин с УПР, которые перейдут в преждевременные роды, эритроциты также будут чувствительны к высоким (10^{-4} или 10^{-3} МЕ/мл) концентрациям окситоцина. Вопрос о природе феномена, проявляющегося в значительном снижении СОЭ под влиянием низких (10^{-7} и 10^{-6} МЕ/мл) концентраций окситоцина, требует дополнительного изучения. С учетом данных Chaves V. et al. [19], не исключаем, что этот феномен отражает возможность сцепления ОР либо с Gq-белком («низкочувствительная» популяция рецептора), либо с другим видом G-белка («высокочувствительная» популяция рецепторов).

Серотонинореактивность эритроцитов

У человека и животных серотонин синтезируется во многих клетках, в том числе в клетках эндометрия [29], в кучевых клетках фолликула [29], в плаценте [30], в клетках эмбриона и плода [29]. Известно, что миометрий женщин приобретает высокую чувствительность к серотонину лишь к концу беременности [2, 31, 32]. Косвенно это говорит о том, что у женщин перед родами происходит экспрессия серотониновых (5-гидрокситриптаминных) рецепторов, или 5-НТ. Однако вопрос о видах 5-НТ в миометрии человека и животных остается открытым. Различают 7 основных типов этих рецепторов (5-НТ1, ..., 5-НТ7), часть из которых имеет несколько подтипов, а всего говорят о 14 разновидностях 5-НТ, из которых 13 относятся к рецепторам, ассоциированным с G-белком [33].

Серотонинореактивность эритроцитов беременных (I, II и III триместры), рожениц (I период родов) и беременных с УПР была оценена по влиянию серотонина (10^{-8} – 10^{-4} г/мл), на время начала агглютинации (ВНА) эритроцитов, индуцированной анти-D Ig M-реагентом [34]. Установлено, что у беременных женщин в I триместре серотонин в концентрации 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл статистически значимо (* по критерию Уилкоксона, $p < 0,05$) снижает ВНА соответственно до 86,5 (80; 91)%*, 80,5 (78; 89)%* и 82,5 (79; 97)%* от контроля, в то время как снижение ВНА под влиянием серотонина в концентрациях 10^{-5} (до 85,5%) и 10^{-4} г/мл (до 85,5%) было статистически незначимым. У женщин во II триместре все изменения ВНА под влиянием всех пяти концентраций серотонина (они варьировали от 90,5% до 111% от контроля) были незначимы. У женщин в III триместре серотонин статистически значимо снижал ВНА в концентрации 10^{-7} г/мл — до 80,5 (73;

105)%* от контроля, а также в концентрации 10^{-4} г/мл — до 87,0 (80; 91)%*, а у рожениц серотонин снижал ВНА в концентрациях 10^{-8} г/мл и 10^{-7} г/мл — соответственно до 78,5 (75;105)%* и до 86,5 (79; 97)%*. У женщин при УПР серотонин ни в одной из пяти концентраций не оказывал влияния на ВНА. В целом, эти данные говорят о том, что с началом беременности эритроциты постепенно утрачивают чувствительность к серотонину, что, скорее всего, обусловлено снижением экспрессии 5-HT, а в III триместре чувствительность к серотонину восстанавливается и она сохраняется в родах. Однако при УПР, не перешедшей в преждевременные роды, эритроциты не приобретают чувствительность к серотонину. Таким образом, при беременности и в родах эритроциты меняют свою чувствительность к серотонину (как и к окситоцину), а направленность этого изменения коррелирует с известным [2] изменением чувствительности миоцитов матки беременных женщин и рожениц к серотонину и окситоцину (миометрий небеременных женщин имеет низкую чувствительность к ним, миометрий беременных, полученный при малом кесаревом сечении, как правило, рефрактен к ним, а полученный при кесаревом сечении в конце беременности или в родах, обладает высокой чувствительностью к серотонину и окситоцину). Это позволяет рассматривать серотонин (наряду с окситоцином) в качестве индуктора и активатора родовой деятельности [2, 31, 32]. В целом, можно говорить о перспективности оценки серотонинореактивности эритроцитов в акушерской практике с целью прогноза начала срочных родов и перехода УПР в преждевременные роды.

Прогестеронореактивность эритроцитов

Известно, что прогестерон может оказывать негеномные эффекты за счет активации так называемых мембранных рецепторов прогестерона, среди которых выделяют mPRальфа, mPRбета и mPRгамма [35–39]. Они относятся к семейству прогестин- и адибонектин-Q-связывающих рецепторов (PAQR), которые входят в суперсемейство рецепторов, ассоциированных с G-белком [35–39]. Показано, что mPRальфа и mPRбета содержатся в миоцитах матки беременных женщин [37, 39]. Предполагается, что эффект прогестерона может реализовываться и за счет белка, получившего название мембранный компонент прогестеронового рецептора, или PGRMC [40, 41]. Не исключается, что этот белок является окситоциновым рецептором, один из сайтов которых связывает прогестерон и тем самым снижает чувствительность к окситоцину [40].

Прогестеронореактивность эритроцитов была оценена двумя методами — по изменению под влиянием водорастворимого прогестина-дидрогестерона («Дюфастона», 10^{-9} – 10^{-6} г/мл) времени начала агглютинации (ВНА) эритроцитов, индуцированной анти-D Ig M-реактивом [42], либо по изменению СОЭ гепаринизированной венозной крови под влиянием этого препарата [43].

В частности, при исследовании эритроцитов беременных (II триместр), рожениц (I период родов), беременных с УПР и мужчин было показано [42], что прогестерон (10^{-9} – 10^{-6} г/мл) не влияет на ВНА эритроцитов мужчин и беременных женщин, в том числе с УПР, но статистически значимо снижает ВНА эритроцитов рожениц в концентрациях 10^{-9} г/мл и 10^{-7} г/мл — соответственно до 84 (83;100)%* и до 87(85;100)%* от контроля. Косвенно эти данные говорят о появлении мембранных рецепторов прогестерона (mPR) в эритроцитах рожениц. При исследовании влияния прогестерона на СОЭ гепаринизированной (но не цитратной!) венозной крови беременных (I, II и III триместры), рожениц (I период родов) и женщин с УПР, установлено [43], что в I триместре прогестерон не влияет на СОЭ, во II триместре статистически значимо (по критерию Уилкоксона) повышает СОЭ в концентрации 10^{-9} г/мл — до 116 (111;144)%* от контроля, в III триместре и в родах не оказывает какого-либо влияния на СОЭ, а у женщин с УПР прогестерон в низких концентрациях (10^{-9} и 10^{-8} г/мл) снижает СОЭ соответственно до 64 (27;87)%* и до 59 (37;74)%*, не влияя на СОЭ в более высоких (10^{-7} и 10^{-6} /мл) концентрациях. Косвенно, это означает, что эритроциты женщин содержат mPR, уровень которых повышен во II триместре и за счет которых прогестерон увеличивает СОЭ. Очевидно, что при УПР в эритроцитах также появляются mPR, при активации которых СОЭ снижается (а не повышается, как у беременных без УПР!). Авторы не исключают, что появление при УПР мембранных рецепторов прогестерона (mPR) свидетельствует о

наличии в организме матери механизма, направленного на сохранение беременности. Возможно, что этот механизм состоит в увеличении синтеза в миоцитах матки ядерных (nPR-B) и мембранных (mPR) рецепторов прогестерона, что отражается и в появлении мембранных рецепторов в эритроцитах крови.

Таким образом, оба метода говорят о наличии в эритроцитах женщин мембранных рецепторов прогестерона (mPR), при активации которых снижается ВНА, т.е. возрастает скорость агглютинации [42], либо меняется СОЭ [43]. В то же время оба метода приводят к неоднозначным выводам. В частности, метод прогестеронозависимой агглютинации эритроцитов свидетельствует о появлении mPR лишь у рожениц и их отсутствии при УПР [42], а метод прогестеронозависимой СОЭ указывает на то, что mPR в эритроцитах появляются во II триместре беременности и при УПР. Таким образом, можно утверждать, что эритроциты женщин содержат мембранные рецепторы прогестерона (mPR), но вопрос о значении их наличия при УПР или в родах требует дальнейших исследований

Эстрогенореактивность эритроцитов. Известно, что эстрогены способны оказывать внегеномные эффекты, например, быстро менять деятельность сердца [44] и величину артериального давления [44, 45]. Полагают, что внегеномные эффекты эстрогены оказывают за счет взаимодействия с мембранными рецепторами эстрогенов (mER), которые относят к суперсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белком [44–47]. Их называют как G protein-coupled estrogen receptor 1, или GPER1 [44, 47], либо как мембранные рецепторы эстрогена альфа, или mER альфа [44].

Эстрогенореактивность эритроцитов была оценена двумя методами — по изменению под влиянием водорастворимого эстрадиола валерата («Прогинова»; 10^{-9} – 10^{-6} г/мл) времени начала агглютинации (ВНА) эритроцитов, индуцированной анти-D Ig M-реактивом [42], и по изменению СОЭ гепаринизированной венозной крови [43].

При исследовании эритроцитов беременных (II триместр), рожениц (I период родов), беременных с УПР и мужчин было установлено [42], что эстрадиол (10^{-9} – 10^{-6} г/мл) не влияет на ВНА эритроцитов всех четырех групп. Это означает, что метод эстрадиолозависимой агглютинации эритроцитов не позволил выявить наличие mER в эритроцитах. При исследовании влияния эстрадиола на СОЭ у беременных (I, II и III триместры) женщин, рожениц (I период родов) и женщин с УПР установлено [43], что эстрадиол не влияет на СОЭ у женщин в I и II триместрах беременности, но статистически значимо в концентрации 10^{-6} г/мл снижает СОЭ — до 85 (79;106)%* от контроля у женщин в III триместре. У рожениц эстрадиол также снижал СОЭ, в частности, в концентрации 10^{-9} г/мл он снижал ее до 37 (11;110)%* от контроля, а в концентрации 10^{-6} г/мл — до 85 (79;106)%*. У женщин с УПР эстрадиол в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл тоже снижал СОЭ — соответственно до 54 (36;87)%*, 72 (42;96)%* и 69 (36; 88)%* от контроля. Эти данные позволяют утверждать, что эритроциты беременных и рожениц имеют mER. Вероятнее всего, накануне срочных родов в эритроцитах возрастает экспрессия mER и эта ситуация сохраняется в родах. При УПР также, очевидно, повышена экспрессия mER. Не исключено, что наличие mER накануне родов, в родах и при УПР является следствием снижения эффективности активации ядерных прогестероновых рецепторов типа PR-B, и это указывает на то, что одновременно с повышением синтеза mER в миоцитах матки возрастает экспрессия ядерных рецепторов эстрогенов (ER альфа и/или ERбета), в результате чего повышается экспрессия альфа-АР, что и приводит к снижению эффективности бета-АРИМ, а следовательно к индукции срочных родов или преждевременных родов. Повышение при УПР экспрессии мембранных рецепторов прогестерона, о чем говорилось выше, вероятно, предотвращает переход УПР в ПР. В целом, очевидно, что появление мембранных рецепторов эстрогенов (mER) в эритроцитах отражает недостаточность прогестеронового блока.

Таким образом, применение двух методов оценки реакции эритроцитов на эстрадиол, в том числе, метода эстрадиолозависимой агглютинации эритроцитов [42] или метода эстрадиолозависимой СОЭ [43], указывает на то, что второй метод является более информативным. В любом случае, дальнейшее изучение этого вопроса может привести к созданию клинически значимого мето-

да оценки состояния бета-АРИМ и прогноза перехода УПР в преждевременные роды.

Заключение

В целом, данные, полученные при исследовании холино-, окситоцино-, серотонино-, прогестероно- и эстрогенореактивности эритроцитов небеременных, беременных и рожавших женщин, а также беременных с УПР, в определенной степени согласуются с данными об изменении адренореактивности эритроцитов на различных этапах репродуктивного процесса [1], т.е. они позволяют оценить характер течения беременности. Остается неясным механизм изменения хемореактивности эритроцитов, являющихся клетками, которые утрачивают свое ядро до момента выхода из костного мозга, а, следовательно, утрачивают способность к изменению экспрессии соответствующих рецепторов. В качестве гипотезы можно высказать предположение о том, что, с одной стороны, экспрессия рецепторов может меняться на этапе созревания эритроцитов в костном мозге, т.е. до момента утраты ядра, а с другой стороны — изменение хемореактивности может быть обусловлено появлением в плазме крови различных модуляторов хемореактивности, подобно эндогенному сенсibilизатору бета-адренорецепторов, или ЭСБАР, наличие которого доказывается в ряде наших работ [1, 2, 48, 49].

ЛИТЕРАТУРА

1. 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) // Уральский медицинский журнал. 2015. - № 5. - С.15-25.
2. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). - Киров., 1997. - 270 с.
3. Kawashima K., Fujii T., Moriwaki Y., Misawa H. Critical roles of acetylcholine and the muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of immune function. // Life Sci. 2012; V. 91, № 21-22. - P. 1027-1032.
4. Meurs H., Dekkers B., Maarsingh H., Halayko A., Zaagsma J., Gosens R. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. // Pulm Pharmacol Ther. 2013; V. 26, № 1. - P. 145-155.
5. Циркин В.И. Крысова А.В., Куншин А.А., Способ оценки осмотической резистентности эритроцитов // Патент на изобретение № 2419792 от 27.05. 2011. на заявку № № 2009145267 /17(064541) от 07.12.2009.
6. Циркин В.И., Крысова А.И. Способ оценки альфа и бета2-адренореактивности эритроцитов человека по изменению их осмотической резистентности под влиянием адреналина и адреноблокаторов // Патент на изобретение № 2493565 от 20.09. 2013. на заявку № 2011134138 от 12 августа 2011 г
7. Данилов Ю.О. Влияние ацетилхолина и блокаторов мускариновых рецепторов на осморезистентность эритроцитов мужчин // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Материалы V всероссийской . молодежной научной конференции . - Киров: ВятГГУ, 2013. - С.21-25.
8. Данилов Ю.О., Циркин В.И. Влияние ацетилхолина на осмотическую резистентность эритроцитов человека // Микроциркуляция и гемореология: Материалы IX международной научной конференции. - Ярославль: Изд. ЯГПУ, 2013. - С.37.
9. Стрельникова А.И., Циркин В.И., Крысова А.В., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л. М-холинореактивность эритроцитов небеременных и беременных женщин, определяемая по изменению скорости агглютинации эритроцитов под влиянием ацетилхолина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012, -Т.154. - № 8. - С. 140-143.
10. Циркин В.И., Володченко А.И., Костяев А.А. Механизм влияния ацетилхолина на скорость агглютинации эритроцитов человека // Вестник САФУ. Серия «Медико-биологической науки». - 2013. - №1. - С.77-90.
11. Циркин В.И., Володченко А.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Братухина О.А. Адрено- и М-холинореактивность эритроцитов также на протяжении репродуктивного процесса // Вестник

САФУ. Серия «Медико-биол. науки». - 2014. № 2. - С. 78- 90.

12. 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 всероссийской молодежной научной конференции. -Киров: ВятГГУ, 2015. - С. 23-27.
13. Pierzyński P, Zbucka-Kretowska M. [Uterine contractile activity at embryo transfer--as a new pharmacotherapeutic target in assisted reproduction]. Article in Polish // Ginekol Pol. 2014; V.85, № 8. - P.609-613.
14. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е. Савельева, Г. М. .Акушерство. Национальное руководство - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1218 с.
15. Kimura T., Ogita K., Kumasawa K., Tomimatsu T., Tsutsui T. Molecular analysis of parturition via oxytocin receptor expression.// Taiwan J Obstet Gynecol. 2013; V.52, № 2. - P. 165-170.
16. Yulia A., Johnson M.. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways.// Minerva Ginecol. 2014; V. 66, № 3. - P.267-280.
17. Yang Y., Li H., Ward R., Gao L., Wei J., Xu T.. Novel oxytocin receptor agonists and antagonists: a patent review (2002 - 2013).// Expert Opin Ther Pat. 2014; V. 24, № 1. - P. 29-46.
18. Colaianni G., Sun L., Zaidi M., Zallone A.. Oxytocin and bone.// Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014; V.307, № 8. -R970-R 977.
19. Chaves V., Tilelli C., Brito N., Brito M.. Role of oxytocin in energy metabolism.// Peptides. 2013; V. 45. -P.9-14.
20. Gutkowska J., Jankowski M., Antunes-Rodrigues J.. The role of oxytocin in cardiovascular regulation.// Braz J Med Biol Res. 2014.-V.47, № 3. - P. 206-214.
21. Chini B., Leonzino M., Braidà D., Sala M. Learning about oxytocin: pharmacologic and behavioral issues.// Biol Psychiatry. 2014.-V.76, № 5.- P. 360-366.
22. Brüne M. Does the oxytocin receptor (OXTR) polymorphism (rs2254298) confer 'vulnerability' for psychopathology or 'differential susceptibility'? Insights from evolution.// BMC Med. 2012; V.10. - P. 38.
23. Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H.H. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone // Nature. 1998.-V. 392. № 6675. - P.509-512.
24. Bishop C.V., Stormshak F. Nongenomic action of progesterone inhibits oxytocin-induced phosphoinositide hydrolysis and prostaglandin F2alpha secretion in the ovine endometrium // Endocrinology. 2006. -V.47, № 2. - P.937-942.
25. Koehbach J., Stockner T., Bergmayr C., Muttenthaler M., Gruber C.. Insights into the molecular evolution of oxytocin receptor ligand binding.// Biochem Soc Trans. 2013.-V.41, № 1.- P. 197-204.
26. Papatsonis D., Flenady V., Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour.// Cochrane Database Syst Rev. 2013. - V/10. - CD005938.
27. Cahill M. Progesterone receptor membrane component 1: an integrative review // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2007.- V. 105, № 1-5.-P. 16-36.
28. 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 // Медицинский альманах. - 2014, № 5. - С. 71-74.
29. Dubé F., Amireault P. Local serotonergic signaling in mammalian follicles, oocytes and early embryos. // Life Sci. 2007.-V. 81, № 25-26.-P.1627-1637.
30. Velasquez J., Goeden N., Bonnin A. Placental serotonin: implications for the developmental effects of SSRIs and maternal depression.// Front Cell Neurosci. 2013. V. 7. - P. 47
31. Курский М.Д., Бакшеев Н.С. Биохимические основы механизма действия серотонина – Киев. Наукова Думка, 1974.- 296 с. Kurskiy M.D., Baksheev N.S. Biohimicheskie osnovy mehanizma deystviya serotoninina – Kiev. Naukova Dumka, 1974.- 296 p.
32. Cordeaux Y., Tattersall M., Charnock-Jones D., Smith G. Effects

of medroxyprogesterone acetate on gene expression in myometrial explants from pregnant women // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010.- V.95, № 2. - E437- E447.

33. Gellynck E., Heyninck K., Andressen K., Haegeman G., Levy F., Vanhoenacker P., Van Craenenbroeck K. The serotonin 5-HT7 receptors: two decades of research.// *Exp Brain Res.* 2013; V. 230, № 4. – P.555-568.

34. Безмельцева О. М. Влияние серотонина на скорость агглютинации эритроцитов, индуцированной анти-D IgM- реagentом, у беременных женщин, рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов// *Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Материалы VII всероссийской молодежной научной конференции.* Киров: ВятГГУ, 2015.- С 14-18.

35. Zhu Y., Rice C., Pang Y., Pace M., Thomas P. Cloning, expression, and characterization of a membrane progesterin receptor and evidence it is an intermediary in meiotic maturation of fish oocytes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2003.- V. 100, № 5.- P. 2231-2236.

36. Tang Y., Hu T., Arterburn M., Boyle B., Bright J., Emtage P., Funk W. RAQR proteins: a novel membrane receptor family defined by an ancient 7-transmembrane pass motif // *J. Mol. Evol.* 2005.-V. 61, № 3.- P.372-380.

37. Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E.W., Randevara H.S., Thomas P. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term // *Mol. Endocrinol.* 2006.- V.20, № 7.- P.1519-1534.

38. Токмаков А.А., Фуками Я. Внегеномные механизмы действия прогестерона // *Цитология.* 2009.- Т.51, №5.- С.403-416.

39. Wetendorf M., DeMayo F. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus.// *Int J. Dev Biol.* 2014.- V. 58, № 2-4.- P.95-106.

40. Menzies G., Howland K., Rae M., Bramley T. Stimulation of specific binding of [3H]-progesterone to bovine luteal cell-surface membranes: specificity of digitonin // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1999. V. 153, № 1-2.- P.57-69.

41. Peluso J. Multiplicity of progesterone's actions and receptors in the mammalian ovary // *Biol. Reprod.* 2006.- V. 75, № 1.- P.2-8.

42. Чистякова Л. В., Бышева М. В. Влияние эстрогена и прогестерона на скорость агглютинации эритроцитов, индуцированной анти-D IgM-реagentом, у беременных женщин, рожениц, женщин с угрозой преждевременных родов и мужчин // *Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Мат. VII всероссийской . молодежной научной конференции - Киров: ВятГГУ, 2015.- С.170-174.*

43. 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 всероссийской . молодежной научной конференции .- Киров: ВятГГУ, 2015.- С 155-159.*

44. Prabhushankar R., Krueger C., Manrique C. Membrane estrogen receptors: their role in blood pressure regulation and cardiovascular disease.// *Curr Hypertens Rep.* 2014.- V.16, №1.- P. 408.

45. Moriarty K., Kim K., Bender J.. Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling.// *Endocrinology.* – 2006.- V.147, № 12.- P.5557-5563.

46. Raju R., Bland K., Chaudry I. Estrogen: a novel therapeutic adjunct for the treatment of trauma-hemorrhage-induced immunological alterations.// *Mol Med.* 2008- V.4, № 3-4.- P. 213-221.

47. Vrtačnik P., Ostanek B., Mencej-Bedrač S., Marc J. The many faces of estrogen signaling.// *Biochem Med (Zagreb).* 2014.- V.24, № 3. –P. 329-342.

48. Циркин В. И., Ноздрачев А. Д., Торопов А. Л. Эндогенный сенситизатор бета-адренорецепторов и его аналоги в опытах с миометрием крысы уменьшают бета-адреноблокирующий эффект обзидана // *Доклады академии наук. – 2010.- Т. 435, № 1.- С. 131-137.*

49. 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) // *Уральский медицинский журнал. –*

2014, - № 4. – С. 5-14.

Авторская справка
Циркин Виктор Иванович
Казанский государственный медицинский университет;
Вятский государственный гуманитарный университет
доктор медицинских наук, профессор
Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бутлерова ,49
Российская Федерация, 610002, Киров, ул. Красноармейская, д.26
tsirkin @list.ru

Анисимов Константин Юрьевич
Уральский государственный медицинский университет
к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, улица Репина, дом 3
kuanisimov@mail.ru

Хлыбова Светлана Вячеславовна
Институт последипломного образования Кировской государственной медицинской академии
д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии
Российская Федерация, 610027, Киров, ул. К. Маркса; 112
svekhybova@yandex.ru

Дмитриева Светлана Леонидовна
Кировский клинический областной перинатальный центр
к.м.н., заведующая послеродовым отделением
Российская Федерация, 610048, г. Киров, ул. Московская, д.163
Swdmitr09@yandex.ru

Братухина Ольга Анатольевна
Кировский клинический областной перинатальный центр
к.м.н., заведующая отделением патологии беременности
Российская Федерация, 610048, г. Киров, ул. Московская, д.163
mail@prcenter.ru

Попова Варвара Сергеевна
Кировский клинический областной перинатальный центр
врач-ординатор отделения патологии беременности, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии Кировской государственной медицинской академии
Российская Федерация, 610048, г. Киров, ул. Московская, д.163
vsropova13@gmail.com

Шушканова Елена Геннадьевна
Вятский государственный гуманитарный университет
к.б.н., доцент кафедры биологии
Российская Федерация, 610002, Киров, ул. Красноармейская, д.26
geo@vshu.kirov.ru

*Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Khlybova S.V.,
Dmitrieva S. L., Bratukhina O.A., Popova V.S.,
Shushkanova E.G.*

CHEMOREACTIVITY OF ERYTHROCYTES AS INDICATORS OF PREGNANCY AND LABOR (REVIEW)

Kazan State Medical University, Kazan;
Vyatka State Humanitarian University, Kirov;
Ural State Medical University, Yekaterinburg;
Kirov State Medical Academy, Kirov;
Kirov Regional Clinical Perinatal Center, Kirov, Russian Federation

Abstract. The article presents the literature data, including those obtained by the review authors. They concern the character of the reaction of erythrocytes of men and women (non-pregnant, pregnant women, women with threatened of preterm labor and parturients) on the action of acetylcholine (ACh, 10^{-10} – 10^{-6} g/ml), oxytocin (10^{-7} – 10^{-3} IU/ml), serotonin (10^{-9} – 10^{-6} g/mL), water soluble dydrogesterone («Duphaston», 10^{-9} – 10^{-6} g/ml) and estradiol valerate («Proginova», 10^{-9} – 10^{-6} g/ml). The reaction of erythrocytes was evaluated by a change erythrocytes agglutination speed (EAS; all substances), change of erythrocytes

sedimentation speed (E SS; all substances other than serotonin), or by changing the osmotic resistance of erythrocytes (ORE, only ACh). It is shown that the response to a substance depends on its type, the concentration of BAS and on the sex, and women — the stage of the reproductive process. This response reflects the presence in the erythrocyte membrane receptors for acetylcholine perception (M-XP), oxytocin (OR), serotonin (5-HT), progesterone (mRP) and estrogens (mER). It is expected that the expression of these receptors, or the efficiency of their activation in women changed during pregnancy and labor, and so the reaction of erythrocytes in the BAS may reflect the character of the course of pregnancy, including those used to estimate the probability of transition of threatened preterm labor premature labor. So, it has been shown that oxytocin and serotonin change of erythrocyte agglutination speed at parturients (respectively, lower or raise), and in women with threatened of preterm labor which has not passed into premature labor, both hormones do not change of erythrocyte agglutination speed

Keywords: pregnancy, labor, threat of preterm labor, erythrocytes, acetylcholine, oxytocin, serotonin, progesterone, estradiol

REFERENCE

1. Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Hlyibova S.V., Dmitrieva S.I., Bratuhina O.A., Popova V.S., Zajtseva O.O., Hudyakov A.N., Shushkanova E. G. Ehrthrocity, trombocyticity kak indikator techeniya beremennosti, rodov I sostoyaniya beta-adrenoreceptornogo ingibiruyushchego mekhanizma (obzor-literatury). *Uralskij medicinskij zhurnal*-2015. № 5.- P.15-25.
2. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A., Sokratitel'naya deyatelnost matki (mekhanizmy regulatsii). - Kirov., 1997. - 270 p.
3. Kawashima K., Fujii T., Moriwaki Y., Misawa H. Critical roles of acetylcholine and the muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of immune function. *Life Sci.* 2012; V. 91, № 21-22.- P. 1027-1032.
4. Meurs H., Dekkers B., Maarsingh H., Halayko A., Zaagsma J., Gosens R. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; V. 26, № 1.- P. 145-155.
5. Tsirkin V.I., Kryisova A.V., Kunshin A.A. Sposob otsenki osmoticheskoy rezistentnosti eritrotsitov. Patent na izobretenie № 2419792 ot 27.05. 2011. na zayavku № 2009145267 /17(064541) ot 07.12.2009.
6. Tsirkin V.I., Kryisova A.I. Sposob otsenki alfa i beta2-adrenoreaktivnosti eritrotsitov cheloveka po izmeneniyu ih osmoticheskoy rezistentnosti pod vliyaniem adrenalina i adrenoblokatorov. Patent na izobretenie № 2493565 ot 20.09. 2013. na zayavku № 2011134138 ot 12 avgusta 2011 g
7. Danilov Yu.O. Vliyaniye atsetilholina i blokatorov muskarinovyykh retseptorov na osmorezistentnost eritrotsitov muzhchin. Voprosy fundamentalnoy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyakh studentov vuzov: Materialy V vserossiyskoy molodezhnoy nauchnoy konferentsii. - Kirov: VyatGGU, 2013.- P.21-25.
8. Danilov Yu.O., Tsirkin V.I. Vliyaniye atsetilholina na osmoticheskuyu rezistentnost eritrotsitov cheloveka. Mikrotsirkulyatsiya i gemoreologiya: Materialy IX mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii.- Yaroslavl: Izd. YaGPU, 2013. - P.37.
9. Strelnikova A.I., Tsirkin V.I., Kryisova A.V., Hlyibova S.V., Dmitrieva S.L. M-holinoreaktivnost eritrotsitov neberemennykh i beremennykh zhenshin, opredelyaemaya po izmeneniyu skorosti agglutinatsii eritrotsitov pod vliyaniem atsetilholina. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*.- 2012 T.154.- № 8 pp 140-143
10. Tsirkin V.I., Volodchenko A.I., Kostyaev A.A. Mekhanizm vliyaniya atsetilholina na skorost agglutinatsii eritrotsitov cheloveka. *Vestnik SAFU. Seriya «Mediko-biol. nauki»*.- 2013.- №1. P.77-90.
11. Tsirkin V.I., Volodchenko A.I., Hlyibova S.V., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A. Adreno- i M-holinoreaktivnost eritrotsitov zhenshin na protyazhenii reprodukativnogo protsessa. *Vestnik SAFU. Seriya «Mediko-biol. nauki»* 2014. № 2. P. 78- 90
12. Bushkova E.N., Bezmeltseva O. M., Marina A.V. Vliyaniye oksitotsina, atsetilholina i adrenalina na skorost osedaniya eritrotsitov geparinizirovannoy venoznoy krovi beremennykh zhenshin i rozhenits. Voprosy fundamentalnoy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyakh studentov vuzov: Materialy VII vserossiyskoy molodezhnoy nauchnoy konferentsii. -Kirov: VyatGGU, 2015.- P. 23-27.
13. Pierzyński P, Zbucka-Kretowska M. [Uterine contractile activity at embryo transfer--as a new pharmacotherapeutic target in assisted reproduction]. Article in Polish]. *Ginekol Pol.* 2014; V.85, № 8. - P.609-613.
14. Aylamazyan E. K., Kulakov V. I., Radzinskiy V. E. Saveleva, G. M. .Akusherstvo. Natsionalnoe rukovodstvo - M.: GEOTAR-Media, 2009. - 1218 p.
15. Kimura T., Ogita K., Kumasawa K., Tomimatsu T., Tsutsui T. Molecular analysis of parturition via oxytocin receptor expression. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013; V.52, № 2. - P. 165-170.
16. Yulia A., Johnson M. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. *Minerva Ginecol.* 2014; V. 66, № 3. - P.267-280.
17. Yang Y., Li H., Ward R., Gao L., Wei J., Xu T. Novel oxytocin receptor agonists and antagonists: a patent review (2002 - 2013). *Expert Opin Ther Pat.* 2014; V. 24, № 1. - P. 29-46.
18. Colaianni G., Sun L., Zaidi M., Zallone A. Oxytocin and bone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014; V.307, № 8. -R970-R 977.
19. Chaves V., Tilelli C., Brito N., Brito M. Role of oxytocin in energy metabolism. *Peptides.* 2013; V. 45.- P.9-14.
20. Gutkowska J., Jankowski M., Antunes-Rodrigues J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res.* 2014.- V.47, № 3. - P. 206-214.
21. Chini B., Leonzino M., Braida D., Sala M. Learning about oxytocin: pharmacologic and behavioral issues. *Biol Psychiatry.* 2014.-V.76, № 5.- P. 360-366.
22. Brüne M. Does the oxytocin receptor (OXTR) polymorphism (rs2254298) confer 'vulnerability' for psychopathology or 'differential susceptibility'? Insights from evolution. *BMC Med.* 2012; V.10.- P. 38.
23. Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H.H. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature.* 1998.-V. 392. № 6675. - P.509-512.
24. Bishop C.V., Stormshak F. Nongenomic action of progesterone inhibits oxytocin-induced phosphoinositide hydrolysis and prostaglandin F2alpha secretion in the ovine endometrium. *Endocrinology.* 2006. -V.47, № 2. - P.937-942.
25. Koehbach J., Stockner T., Bergmayr C., Muttenthaler M., Gruber C. Insights into the molecular evolution of oxytocin receptor ligand binding. *Biochem Soc Trans.* 2013.-V.41, № 1.- P. 197-204.
26. Papatsonis D., Flenady V., Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. - V/10. - CD005938.
27. Cahill M. Progesterone receptor membrane component 1: an integrative review. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007.- V. 105, № 1-5.-P. 16-36.
28. Bezmeltseva O. M., Mahneva A. I., Shushkanova E.G., Tsirkin V.I., Cherepanova T.V., Dmitrieva S.L., Popova V.S., Hlyibova S.V., Kostyaev A.A. Vliyaniye oksitotsina na skorost agglutinatsii eritrotsitov cheloveka, indutsirovannoy izogemagglutiniruyushchey syvorotkoy. *Meditsinskiy almanah.*- 2014, № 5. P. 71-74. .
29. Dubé F., Amireault P. Local serotonergic signaling in mammalian follicles, oocytes and early embryos. *Life Sci.* 2007.-V. 81, № 25-26.-P.1627-1637.
30. Velasquez J., Goeden N., Bonnin A. Placental serotonin: implications for the developmental effects of SSRIs and maternal depression. *Front Cell Neurosci.* 2013. V. 7. - P. 47
31. Kurskiy M.D., Baksheev N.S. *Biohimicheskie osnovy mekhanizma deystviya serotoninina* – Kiev. Naukova Dumka, 1974.- 296 p.
32. Cordeaux Y., Tattersall M., Charnock-Jones D., Smith G. Effects of medroxyprogesterone acetate on gene expression in myometrial explants from pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010.- V.95, № 2. - E437- E447.
33. Gellynck E., Heynink K., Andressen K., Haegeman G., Levy F., Vanhoenacker P., Van Craenenbroeck K. The serotonin 5-HT7 receptors: two decades of research. *Exp Brain Res.* 2013; V. 230, № 4. - P.555-568.
34. Bezmeltseva O. M. Vliyaniye serotoninina na skorost agglutinatsii eritrotsitov, indutsirovannoy anti-D IgM- reagentom, u beremennykh

zhenshin, rozhenits i zhenshin s ugrozoy prezhdevremennyih rodov. Voprosy fundamentalnoy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov: Materialy VII vsrossiyskoy .molodezhnoy nauchnoy konferentsii. Kirov: VyatGGU, 2015.- P. 14-18.

35. Zhu Y., Rice C., Pang Y., Pace M., Thomas P. Cloning, expression, and characterization of a membrane progesterin receptor and evidence it is an intermediary in meiotic maturation of fish oocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2003.- V. 100, № 5.- P. 2231-2236.

36. Tang Y., Hu T., Arterburn M., Boyle B., Bright J., Emtage P., Funk W. RAQR proteins: a novel membrane receptor family defined by an ancient 7-transmembrane pass motif. *J. Mol. Evol.* 2005.-V. 61, № 3.- P.372-380.

37. Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E.W., Randeve H.S., Thomas P. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Mol. Endocrinol.* 2006.- V.20, № 7.- P.1519-1534.

38. Tokmakov A.A., Fukami Ya. Vnegeomnyie mekhanizmy deystviya progesterone. *Tsitologiya.* 2009.- T.51, № 5. P. 403-416.

39. Wetendorf M., DeMayo F. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. *Int J. Dev Biol.* 2014.- V. 58, № 2-4.- P.95-106.

40. Menzies G., Howland K., Rae M., Bramley T. Stimulation of specific binding of [3H]-progesterone to bovine luteal cell-surface membranes: specificity of digitonin. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1999. V. 153, № 1-2.- P.57-69.

41. Peluso J. Multiplicity of progesterone's actions and receptors in the mammalian ovary. *Biol. Reprod.* 2006.- V. 75, № 1.- P.2-8.

42. Chistyakova L. V., Byisheva M. V. Vliyanie estrogena i progesterona na skorost agglutinatsii eritrotsitov, indutsirovannoy anti-D IgM-reagentom, u beremennyih zhenshin, rozhenits, zhenshin s ugrozoy prezhdevremennyih rodov i muzhchin. Voprosy fundamentalnoy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov: Mat. VII vsrossiyskoy .molodezhnoy nauchnoy konferentsii - Kirov: VyatGGU, 2015.- P.170-174

43. Filimonova M.S., Bezmeltseva O. M. Sposobnost progesterona i estrogenov izmenyat skorost osedaniya eritrotsitov geparinizirovannoy venoznoy krovi beremennyih zhenshin i rozhenits. Voprosy fundamentalnoy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov: Materialy vsrossiyskoy .molodezhnoy nauchnoy konferentsii. - Kirov: VyatGGU, 2015. - S 155-159 .

44. Prabhushankar R., Krueger C., Manrique C. Membrane estrogen receptors: their role in blood pressure regulation and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2014.- V.16, №1.- P. 408.

45. Moriarty K., Kim K., Bender J. Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling. *Endocrinology.* – 2006.- V.147, № 12.- P.5557-5563.

46. Raju R., Bland K., Chaudry I. Estrogen: a novel therapeutic adjunct for the treatment of trauma-hemorrhage-induced immunological alterations. *Mol Med.* 2008- V.4, № 3-4.- P. 213-221.

47. Vrtačnik P., Ostanek B., Mencej-Bedrač S., Marc J. The many faces of estrogen signaling. *Biochem Med (Zagreb).* 2014.- V.24, № 3. –P. 329-342.

48. Tsirkin V. I., Nozdrachev A. D., Toropov A. L. Endogennyi sensibilizator beta-adrenoretseptorov i ego analogi v opyitah s miometriem kryisy umenshayut beta-adrenoblokiruyuschiy effekt obzidana. *Doklady akademii nauk.* – 2010.- T. 435, № 1.- P. 131-137.

49. Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu, Hlyibova S.V. Beta-adrenoretseptornyiy ingibiruyuschiy mekhanizm i ego rol v regulyatsii sokratitelnoy deyatelnosti matki beremennyih zhenshin i rozhenits (obzor literatury). *Uralskiy meditsinskiy zhurnal.* – 2014, - № 4. –P. 5-14.

Authors

Tsirkin Viktor I.
Kazan State Medical University; Vyatka State Humanitarian University
doctor of medical sciences, professor
Russian Federation, 420012, Kazan., Butlerova str, 49
tsirkin @ list.ru

Anisimov Konstantin Y.
Ural State Medical University
candidate of medical sciences, assistant of department of obstetrics and gynecology
Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repin str., house 3
kuanisimov@mail.ru.

Khlybova Svetlana V.
Kirov State Medical Academy
doctor of medical sciences, docent of Department of Obstetrics and Gynecology
Russian Federation, 610027, Kirov, Karl Marx str ; 112
sveklybova@yandex.ru

Dmitrieva Svetlana L.
Kirov regional clinical perinatal center
candidate of medical sciences, Head of the Department of postpartum
Russian Federation, 610048, Kirov, Moskovskaya str., 163
Swdmtr09@yandex.ru

Bratukhina Olga A.
Kirov regional clinical perinatal center
candidate of medical sciences, head of the department of pregnancy pathology
610048, Kirov, Moskovskaya str., D.163
mail@pncenter.ru

Popova Varvara S.
Kirov regional clinical perinatal center
doctor-ordinator of department of pregnancy pathology, post-graduate student
Russian Federation, 610048, Kirov, Moskovskaya str., 163
vspopova13@gmail.com

Shushkanova Elena G.
Vyatka State Humanitarian University
candidate of biological sciences, docent of department of biology
Russian Federation, 610002, Kirov str. Krasnoarmeiskaya, 26
geo@vshu.kirov.ru