

УДК 612.6; 612.825.8-81

*В.И. Циркин^{1,2}, К.Ю. Анисимов³, О.М. Безмельцева^{1,4}, Е.Н. Бушкова¹, О.А. Братухина⁵,
С.Л. Дмитриева⁵, Т.В. Черепанова⁶*

ОКСИТОЦИНОРЕАКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РОЖЕНИЦ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ АТОЗИБАНА И ДИДРОГЕСТЕРОНА

¹ Вятский государственный университет, Киров, Российская Федерация;

² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация;

⁴ Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Российская Федерация;

⁵ Кировский областной клинический перинатальный центр, Киров, Российская Федерация;

⁶ Женская консультация №9, Киров, Российская Федерация

*V.I Tsirkin^{1,2}, K.Yu. Anisimov³, O.M. Bezmeltseva^{1,4}, E.N. Bushkova¹, O.A. Bratukhina⁵,
S.L. Dmitrieva⁵, T.V. Cherepanova⁶*

OXYTOCIN REACTIVITY OF ERYTHROCYTES IN PREGNANT WOMEN AND PARTURIENT WOMEN AND THE IMPACT ON IT OF ATOSIBAN AND DYDROGESTERONE

¹Vyatka State University, Kirov, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Institute of Physiology Komi Science Centre, Syktyvkar; Kirov State,

⁵ Kirov Regional Clinical Perinatal Center, Kirov, Russian Federation

⁶ Women's consultation No.9, Kirov, Russian Federation

Резюме. Цель работы — изучить окситоцинореактивность эритроцитов женщин при неосложненном течении беременности и родах, а также при угрозе преждевременных родов и влияние на нее дидрогестерона.

Материал и методы исследования. Исследовали эритроциты гепаринизированной венозной крови женщин с неосложненным течением беременности (I, II и III триместры), женщин с угрозой преждевременных родов (УПР) и рожениц (I период). Оценивали изменение агглютинирующей и седиментационной способности эритроцитов под влиянием окситоцина (ОТ, 10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл), дидрогестерона (водорастворимого аналога прогестерона, 10^{-8} – 10^{-5} г/мл), атозибана (блокатора окситоциновых рецепторов), а также смеси окситоцина совместно с дидрогестероном (10^{-6} г/мл), или совместно с атозибаном (10^{-6} г/мл). Способность к агглютинации оценивали по времени начала агглютинации (ВНА) эритроцитов, индуцированной соевым экстрактом семян фасоли обыкновенной, содержащим фитогемагглютинин (ФГАФ), а седиментационную способность оценивали по СОЭ, используя модифицированный нами метод Панченкова.

Abstract. The purpose of the study was to investigate the oxytocinoreactivity of erythrocytes and the influence of dydrogesterone on it at women with uncomplicated pregnancy and labor as well as women with the threat of premature birth.

Material and methods of investigation. The erythrocytes of heparinized venous blood of women with uncomplicated course of pregnancy (I, II and III trimesters), women with the threat of premature labor (TPL) and parturient women (I period) was investigate. The agglutination and sedimentation capacity of erythrocytes was evaluated under the influence of oxytocin (OT, 10^{-7} – 10^{-3} IU/ml), dydrogesterone (water-soluble progesterone analog, 10^{-8} – 10^{-5} g/ml), atosiban (oxytocin receptor blocker), as well as mixtures of oxytocin together with dydrogesterone (10^{-6} g/ml), or together with atosiban (10^{-6} g/ml). Agglutination ability was assessed by changing of the start time of agglutination (STA) of erythrocytes induced by salt extract of bean seeds, containing phytohemagglutinin (PHAb), and the sedimentation capacity was assessed according to the ESR by our modified Panchenkov method.

Результаты исследования. Окситоцин (в той или иной концентрации) во всех группах снижал $VNA_{ФГАФ}$, т.е. повышал скорость агглютинации. Атозибан (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) снижал фоновое $VNA_{ФГАФ}$ у беременных (II, III) и рожениц, но не изменял его при УПР, а в концентрации 10^{-6} г/мл блокировал снижение $VNA_{ФГАФ}$ на окситоцин у беременных (I и II) и при УПР, но усиливал снижение $VNA_{ФГАФ}$ у рожениц. Дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не влиял во всех группах на фоновое $VNA_{ФГАФ}$, но повышал ответ на окситоцин у беременных (II) и снижал его в остальных группах. Показано, что фоновые значения СОЭ при беременности возрастают. Во всех пяти группах низкие (10^{-7} , 10^{-6} МЕ/мл) концентрации окситоцина снижали СОЭ, а высокие (10^{-4} , 10^{-3} МЕ/мл) — либо не изменяли СОЭ, либо повышали ее. Во всех группах дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не влиял на фоновую СОЭ, но блокировал ответ эритроцитов на низкие концентрации окситоцина (кроме беременных II) и изменял характер ответа на высокие концентрации (вместо повышения СОЭ окситоцин снижал ее).

Выводы. При беременности, в родах, а также при УПР меняется характер ответа эритроцитов на окситоцин, прогестерон и атозибан. Прогестерон способен негеномно изменять эффективность активации окситоциновых рецепторов (ОТР) — снижать ее при беременности и повышать в родах. Это вскрывает еще один механизм действия прогестерона как основного гормона, обеспечивающего оптимальную сократительную деятельность матки при вынашивании плода. Результаты опытов с атозибаном указывают на гетерогенность окситоциновых рецепторов в эритроцитах и дают основание выделить атозибанблокируемые ($OTR_{БА}$) и атозибаннеблокируемые ($OTR_{НБА}$) или атозибанактивируемые ($OTR_{АА}$) окситоциновые рецепторы. $OTR_{БА}$ обладают высокой чувствительностью к ОТ, а их активация снижает СОЭ. Наоборот, $OTR_{НБА}$ (или $OTR_{АА}$) имеет низкую чувствительность к ОТ, а их активация повышает СОЭ. При беременности в эритроцитах преимущественно выявляются $OTR_{БА}$, а в родах — $OTR_{НБА}$. Результаты исследования могут быть использованы в клинической практике при оценке состояния механизмов регуляции сократительной деятельности матки.

Ключевые слова: беременность, роды, угроза преждевременных родов, эритроциты, агглютинация, седиментация, окситоцин, атозибан, прогестерон

Results of the study. Oxytocin (in one or another concentration) in all groups reduced STA_{PHAb} , those accelerated of agglutination rate. Atosiban (10^{-10} – 10^{-6} g/ml) reduced the background STA_{PHAb} in pregnant women (II, III) and parturient women, but did not change it at women with TPL, and at a concentration of 10^{-6} g/ml atosiban blocked the reduction of STA_{PHAb} to oxytocin in pregnant women (I and II) and at woman with TPL, but increased the decrease of STA_{PHAb} in parturient women. Dydrogesterone (10^{-6} g/ml) in all groups did not affect on the background STA_{PHAb} but increased the response of erythrocytes to oxytocin at pregnant women (II), and reduced it in the remaining groups. When assessing ESR, it was shown that background values of ESR during pregnancy increase. In all five groups, low concentrations of oxytocin (10^{-7} , 10^{-6} IU/ml) reduced ESR, and high concentrations (10^{-4} , 10^{-3} IU/ml) either did not change ESR, or increased it. In all groups, dydrogesterone (10^{-6} g/ml) did not affect background ESR, but blocked the response of erythrocytes to low concentrations of oxytocin (except for pregnant women II) and changed the nature of the response to high concentrations of oxytocin (instead of increasing ESR oxytocin reduced it).

Conclusions. At pregnancy, labor and at TPL the nature of the response of erythrocytes to oxytocin, progesterone and atosiban changes. Progesterone is able non genomic changing the effectiveness of OTP activation — reducing it during pregnancy and increasing at labor. This reveals yet another mechanism of action of progesterone as the main hormone, which provides optimal contractile activity of the uterus when fetus is born. The results of experiments with atosiban indicate heterogeneity of oxytocin receptors in erythrocytes and give a basis for its separating atosiban-bloking receptors (OTR_{AB}) and atosiban-nonblocking receptors (OTR_{ANB}) or atosiban-activated receptors (OTR_{AA}) OTR_{AB} have a high sensitivity to OT, and their activation reduces ESR. Conversely, OTR_{ANB} (or OTR_{AA}) has a low sensitivity to OT, and their activation increases ESR. At pregnancy in erythrocytes the OTR_{AB} is mainly revealed, and in labor revealed OTR_{ANB} . The results of the study can be used in clinical practice when assessing the state of the mechanisms of regulation of uterine contractile activity.

Keywords: pregnancy, labor, the threat of premature labor, erythrocytes, agglutination, sedimentation, oxytocin, atosiban, progesterone

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку: Циркин Виктор Иванович
tsirkin@list.ru

Contact information of the author responsible for correspondence: Viktor I. Tsirkin
tsirkin@list.ru

Дата поступления 31.08. 2017

Received 31.08.2017

Образец цитирования:

Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Безмельцева О.М., Бушкова Е.Н., Братухина О.А., Дмитриева С.Л., Черепанова Т.В. Окситоцинореактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц и влияние на нее atosiban и дидрогестерона. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №4, с. 399–413, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-399-413

For citation:

Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Bezmel'tseva O.M., Bushkova E.N., Bratukhina O.A., Dmitrieva S.L. Cherepanova T.V. Oxytocin reactivity of erythrocytes in pregnant women and parturient women and the impact on it of atosiban and dydrogesterone. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017, Vol. 14, no. 4, pp. 399–413. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-399-413 (In Russ)

Сокращения: ВНА — время начала агглютинации эритроцитов, в том числе индуцированной сывороточными поликлональными антителами (ВНА_{СПА}) или фитогемагглютинином (ФГА) из семян фасоли обыкновенной (ВНА_{ФГАф}); ОТ — окситоцин; ОТР — окситоциновые рецепторы; ОТР_{БА} — ОТР, блокируемые atosibanом; ОТР_{НБА} — ОТР, неблокируемые atosibanом, или активируемые atosibanом (ОТР_{АА}); СДМ — сократительная деятельность матки; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; УПР — угроза преждевременных родов.

Введение

Общеизвестна роль ОТ в индукции срочных и преждевременных родов и в поддержании родовой деятельности [1–9]. При этом остается актуальным вопрос о механизмах регуляции экспрессии в миомерии ОТР, которые относятся к семейству рецепторов, ассоциированных с G-белком, в частности, с Gq-белком [2–4, 5, 7, 10], о регуляции эффективности активации ОТР, в том числе с участием прогестерона [2, 4, 11], а также о возможности использования при токолизе atosiban как блокатора ОТР [6–9]. В этом аспекте интерес представляют данные об окситоцинореактивности эритроцитов, которые мы рассматриваем как клетки, отражающие состояние системы регуляции СДМ. Об этом состоянии можно судить по характеру изменения свойств эритроцитов (например, по изменению ВНА или по изменению СОЭ под влиянием компонентов системы регуляции СДМ и других веществ [12–20]. Ранее было показано [14], что ОТ повышает ВНА_{СПА} у беременных женщин (I триместр, 10^{-5} МЕ/мл) и рожениц (10^{-3} МЕ/мл), но не изменяет этот показатель у беременных во II и III триместрах и у женщин с УПР. Показано также [15], что ОТ не влияет на СОЭ у беременных женщин (I или III триместры), но повышает СОЭ при совместном действии ОТ и atosiban. Это позволило говорить о существовании двух популяций ОТР в эритроцитах беременных женщин, в том числе ОТР_{БА} и ОТР_{НБА} [15]. Все это указывает на необходимость более детального изучения окситоцинореактивности эритроцитов беременных женщин, женщин с УПР и рожениц. В этом аспекте считали перспективным оценивать окситоцинореактивность эритроцитов по ВНА_{ФГАф}, т.е. при ис-

пользовании в качестве универсального (независимого от группы принадлежности крови) индуктора агглютинации фитогемагглютинаина из семян фасоли обыкновенной (ФГА_ф) [16–20], а также по изменению СОЭ.

Цель работы — изучить окситоцинореактивность эритроцитов беременных женщин (I, II и III триместры), женщин с УПР и рожениц (I период) по влиянию окситоцина (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) на такие показатели как ВНА_{ФГАф} и СОЭ, а также исследовать влияние на эффективность активации ОТР эритроцитов беременных и рожениц atosiban (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) как блокатора ОТР и дидрогестерона (10^{-6} г/мл) как водорастворимого аналога прогестерона.

Материал и методы исследования

Проведено две серии опытов с эритроцитами гепаринизированной венозной крови беременных женщин (I, II и III триместры), женщин с УПР, не перешедшей в преждевременные роды, и рожениц (I период неосложненных родов). В серии 1 исследовано 50 женщин (по 10 в каждой группе), в серии 2 — еще 51 женщина (соответственно — 13, 10, 10, 8 и 10 женщин). В серии 1 исследовали влияние ОТ (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) на ВНА_{ФГАф} эритроцитов, т.е. при индукции агглютинации солевым экстрактом из сухих семян фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris L*), содержащим фитогемагглютинин (ФГА_ф). Экстракт готовили по методике [16, 17] путем суточного выдерживания при 4°C 1 г размельченных семян фасоли в 50 мл раствора Кребса. Семена фасоли были приобретены в торговой сети г. Кирова в сентябре 2016 г. Солевой экстракт использовали в течение 1–3 дней от момента приготовления. В этой же серии оценивали влияние на ВНА_{ФГАф} atosiban (10^{-10} – 10^{-6} г/мл), смеси atosiban (10^{-6} г/мл) с ОТ (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл), а также дидрогестерона (10^{-6} г/мл) и его смеси с ОТ (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл). Агглютинационный тест проводили при комнатной температуре по описанной ранее методике [12, 13, 14, 17]. Для этого на плоскость с помощью стеклянных глазных пипеток наносили три капли: 1) каплю гепаринизированной крови, 2) каплю раствора Кребса (контроль) или каплю этого раствора, содержащего исследуемое вещество или вещества (опыт),

3) каплю индуктора агглютинации, т.е. солевого экстракта семян фасоли, содержащего ФГАф. Затем смешивали стеклянной палочкой 1-ю и 2-ю капли, а через 10 с к ним примешивали 3-ю каплю, т.е. ФГАф, и с этого момента определяли $VNA_{\text{ФГАф}}$ эритроцитов по появлению ее первых признаков.

В серии 2 оценивали влияние ОТ (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл), дигидрогестерона (10^{-6} г/мл) и его смеси с ОТ (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) на СОЭ гепаринизированной венозной крови. Ее определяли методом Панченкова в нашей модификации [15], которая состояла в том, что в гепаринизированную кровь вместо цитрата натрия вносили раствор Кребса (контроль) или раствор Кребса, содержащий исследуемое вещество в соответствующей концентрации. (соотношении — 200 мкл крови и 20 мкл раствора Кребса, или раствора Кребса, содержащего исследуемое вещество (вещества) в соответствующей концентрации).

В обеих сериях, проводимых параллельно, кровь исследовали в пределах 2–12 часов от момента ее получения. Забор крови (по 6 мл) проводили с личного согласия исследуемых в вакуумные пробирки с Na-гепарином («Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., Ltd.», Китай) в женской консультации №9 г. Кирова и в Кировском областном клиническом перинатальном центре. В работе использовали окситоцин (Гедон Рихтер А.О., Венгрия), дигидрогестерон (Дюфастон, фирма Abbott, Нидерланды), атозибан (препарат Трактозил, фирма Ферринг, Германия). Раствор Кребса содержал (мМ) NaCl — 136; KCl — 4,7; CaCl₂ — 2,52; MgCl₂ — 1,2; KH₂PO₄ — 0,6; NaHCO₃ — 4,7; C₆H₁₂O₆ — 11 (рН=7,4).

Результаты исследования выражали в виде медианы, а также 25 и 75 процентилей, а различия с контролем оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона, считая их статистически значимыми при $p < 0,05$. [21]

Результаты исследования и их обсуждение

В серии 1 показано (табл. 1), что в пяти группах медиана значений фонового $VNA_{\text{ФГАф}}$ варьировала от 79 до 98 с. при отсутствии межгрупповых различий. Установлено что во всех группах ОТ снижал $VNA_{\text{ФГАф}}$ (до 77–93% от фонового уровня), в том числе у беременных-I (статистически значимо для ОТ в концентрации 10^{-3} МЕ/мл; далее — ОТ-3), у беременных-II (ОТ-6, -5, -4 и -3), у беременных — III (ОТ-7), у женщин с УПР (ОТ-3) и у рожениц (ОТ-7, -4). Это существенно отличалось от результатов, полученных при исследовании $VNA_{\text{СПА}}$ [14], согласно которым ОТ не снижает, а наоборот, статистически значимо повышает $VNA_{\text{СПА}}$, причем не во всех пяти группах, а лишь в двух — у беременных-I (при ОТ-5 — до 118% от фонового $VNA_{\text{СПА}}$, при ОТ-4 — до 112%), а также у рожениц (ОТ-3, до 118%). В остальных груп-

пах (беременные-II,-III, женщины с УПР) ОТ не изменял $VNA_{\text{СПА}}$. Полагаем, что изменение $VNA_{\text{СПА}}$ и $VNA_{\text{ФГАф}}$ под влиянием ОТ обусловлено активацией ОТР. При этом динамика изменения $VNA_{\text{СПА}}$ на протяжении репродуктивного процесса соответствует динамике чувствительности миометрия женщин к ОТ, которая, как известно [1–5, 7, 10], минимальна при беременности и максимальна в родах, а динамика $VNA_{\text{ФГАф}}$ не соответствует ей. Следовательно, окситоцинореактивность эритроцитов женщин, определяемая по агглютинационному тесту, зависит, от природы индуктора агглютинации эритроцитов (СПА или ФГА) и, частично, от этапа репродуктивного процесса. Различие в направленности изменений ВНА под влиянием ОТ (повышение $VNA_{\text{СПА}}$ и снижение $VNA_{\text{ФГАф}}$), косвенно говорит о том, что ОТ активирует разные изоформы ОТР. В частности, при СПА-индуцированной агглютинации ОТ взаимодействует с ОТ, активация которых повышает ВНА (обозначим их как ОТР_{СПА}), а при ФГА-индуцированной агглютинации ОТ взаимодействует с ОТР, при активации которых ВНА снижается (назовем их как ОТР_{ФГАф}). Из результатов также следует, что ОТР_{ФГАф} выявляется в эритроцитах на всех этапах репродуктивного процесса, в то время как ОТР_{СПА} выявляются лишь у беременных-I и у рожениц. Представление о том, что направленность изменения ВНА эритроцитов под влиянием исследуемого вещества зависит от изоформы рецептора, подтверждают данные нашей лаборатории [12, 13, 16] о том, что при активации альфа-адренорецепторов (АР) эритроцитов человека $VNA_{\text{СПА}}$ снижается, а при активации бета2-АР, наоборот, $VNA_{\text{СПА}}$ возрастает.

Как известно [6, 8, 9], полипептид атозибан (Ат), применяемый при токолизе, является селективным блоатором ОТР миометрия беременных женщин. Нами показано (табл. 1), что сам по себе атозибан (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) не влияет на $VNA_{\text{ФГАф}}$ беременных-I и женщин с УПР, но статистически значимо снижает $VNA_{\text{ФГАф}}$ (до 75–83% от фона) у беременных-II (Ат-8), у беременных-III (Ат-10) и рожениц (Ат-8, -7, -6). Косвенно это говорит о наличии в эритроцитах рецепторов, при взаимодействии с которыми атозибан снижает $VNA_{\text{ФГАф}}$. Как будет показано ниже, скорее всего, речь идет об ОТР_{НБА}, т.е. об ОТР, которые не блокируются атозибаном и для которых атозибан является, вероятно, неселективным агонистом.

Показано (табл. 1), что смесь ОТ (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) и атозибана (10^{-6} г/мл) не влияла на $VNA_{\text{ФГАф}}$ эритроцитов беременных-I и женщин с УПР, но статистически значимо снижала $VNA_{\text{ФГАф}}$ у беременных-II (ОТ-7, -5), у беременных-III (ОТ-7, -5) и у рожениц (ОТ-7, -6, -5, -4 и -3). Если бы атозибан блокировал в эритроцитах все ОТР, то на фоне атозибана ОТ ни в одном случае не вызывал бы изменение $VNA_{\text{ФГАф}}$, но это противоречит результатам исследования. Сопоставление

эффекта смеси атозибана и ОТ и эффекта ОТ показывает (табл. 2), что, действительно, атозибан (10^{-6} г/мл) может блокировать способность ОТ снижать $VNA_{\text{ФГА}}$. Это отмечено для беременных-I (ОТ-3), беременных-II (ОТ-6, -3) и женщин с УПР (ОТ-3). Но есть случаи, когда атозибан не блокировал (т.е. сохранял) исходно статистически значимый $VNA_{\text{ФГАф}}$ -угнетающий эффект ОТ, что выявлено у беременных-II (ОТ-5 и -4) и у беременных-III (ОТ-7). Кроме того, на фоне атозибана сохранялась рефрактерность к ОТ, что отмечено для беременных-I (ОТ-7, -6, -5 и -4), беременных-III (ОТ-6, -4, -3) и женщин с УПР (ОТ-7, -6, -5 и -4). В ряде случаев атозибан оказывал парадоксальный эффект — он индуцировал способность ОТ вызывать статистически значимое снижение VNA , что отмечено для беременных-II (ОТ-7), беременных-III (ОТ-5) и у рожениц (ОТ-3), либо атозибан усиливал исходно наблюдаемый статистически значимый VNA -угнетающий эффект ОТ, что установлено для рожениц (ОТ-7, -6, -5 и -4). Эти данные позволяют согласиться с предположением [15] о наличии в эритроцитах двух типов ОТР-блокируемых атозибаном ($OTR_{\text{БА}}$) и неблокируемых атозибаном ($OTR_{\text{НБА}}$), причем, последние, вероятно, можно также называть как ОТ, активируемые атозибаном ($OTR_{\text{АА}}$). Наиболее вероятно, что популяция $OTR_{\text{НБА}}$ существенно повышается при срочных родах, но не при УПР, и это связано с негеномным влиянием прогестерона на эритроциты, благодаря чему меняются свойства ОТР (например, $OTR_{\text{БА}}$ переходят в $OTR_{\text{НБА}}$). С точки зрения диагностики УПР и оценки вероятности перехода УПР в ПР полагаем, что в условиях *in vitro* оценка изменения $VNA_{\text{ФГАф}}$ под влиянием атозибана (10^{-10} – 10^{-6} г/мл), а также смеси атозибана с ОТ (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) может быть полезна в практическом отношении, так как только в родах (но не при УПР) проявляется способность атозибана или смеси атозибана с ОТ снижать $VNA_{\text{ФГАф}}$. В целом, результаты опытов, в которых оценивалось влияние атозибана на фоновое $VNA_{\text{ФГАф}}$ и на $VNA_{\text{ФГАф}}$ -снижающий эффект ОТ позволяют говорить: 1) о наличии в эритроцитах атозибанблокируемых и атозибаннеблокируемых ОТР, т.е. $OTR_{\text{БА}}$ и $OTR_{\text{НБА}}$; 2) о способности атозибана снижать фоновое $VNA_{\text{ФГАф}}$ и повышать эффективность активации $OTR_{\text{НБА}}$ под влиянием ОТ; 3) о существенном повышении в родах популяции $OTR_{\text{НБА}}$ в эритроцитах.

Показано (табл. 1), что сам по себе дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не влияет на фоновое $VNA_{\text{ФГАф}}$ во всех пяти группах женщин. Смесь дидрогестерона (10^{-6} г/мл) с ОТ (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) не влияла на $VNA_{\text{ФГАф}}$ у беременных-I и у женщин с УПР, но вызвала статистически значимое снижение $VNA_{\text{ФГАф}}$ у беременных-II (ОТ-7, -3), у беременных-III (ОТ-7) и у рожениц (ОТ-5, -4). Сопоставление эффекта смеси (дидрогестерон+ОТ) с эффектом ОТ показывает

(табл. 2), что в одних случаях дидрогестерон (10^{-6} г/мл) блокирует способность ОТ снижать $VNA_{\text{ФГАф}}$. Это отмечено для беременных-I (ОТ-3), беременных-II (ОТ-6, -5, -4), женщин с УПР (ОТ-3) и рожениц (ОТ-7). В других случаях дидрогестерон, наоборот, повышал способность ОТ снижать $VNA_{\text{ФГАф}}$, что отмечено для беременных-II (ОТ-7) и рожениц (ОТ-5). В ряде случаев дидрогестерон не влиял на эффективность активации ОТР под влиянием ОТ, т.е. сохранял ее высокой, что отмечено для беременных-II (ОТ-3), беременных-III (ОТ-7) и рожениц (ОТ-4), либо сохранял ее низкой, что отмечено для беременных-I (ОТ-7, -6, -5, -4), беременных-III (ОТ-6, -5, -4, -3), женщин с УПР (ОТ-7, -6, -5, -4) и рожениц (ОТ-6, -3). Так как модулирующий эффект дидрогестерона развивается в пределах нескольких секунд, то можно утверждать, что он является результатом негеномного действия дидрогестерона, реализуемого за счет активации мембранных рецепторов прогестерона (mPR), среди которых, как известно [22–24], имеются не менее 5 изоформ, в том числе — альфа-, бета-, гамма-, сигма и эпсилон-mPR. Следовательно, негеномно прогестерон может модулировать эффективность активации ОТР (в данном случае $OTR_{\text{ФГА}}$) — либо снижать ее, либо, наоборот, повышать ее. Исходя из представлений о роли прогестерона при беременности, мы ожидали, что в опытах с эритроцитами беременных женщин дидрогестерон будет снижать эффективность активации ОТР, а в родах — повышать ее. Но результаты исследований подтверждают это предположение лишь частично — у беременных женщин (I, II) и у женщин с УПР дидрогестерон, действительно, снижает эффективность активации ОТР, а у рожениц, наоборот, повышает ее, индуцируя способность ОТ снижать $VNA_{\text{ФГА}}$. Такая же ситуация может быть характерной и в отношении негеномного влияния прогестерона на ОТР миоцитов матки. Полагаем, что изменение характера негеномного эффекта дидрогестерона при беременности и в родах связано с изменением набора мембранных рецепторов прогестерона в эритроците.

В серии 2, т.е. при исследовании СОЭ гепаринизированной крови показано (табл. 3), что фоновые значения медиан СОЭ (мм/час) у беременных-I, -II, -III, у женщин с УПР и рожениц составили соответственно 26, 32, 55, 48 и 58 мм/час, т.е. при беременности они прогрессивно возрастают, достигая максимума в родах. ОТ не влиял на СОЭ у беременных-II, а в остальных четырех группах статистически значимо снижал СОЭ, в том числе у беременных-I (ОТ-7, -4), у беременных-III (ОТ-7, -6, -5), у женщин с УПР (ОТ-7, -6, -5, -4) и у рожениц (ОТ-7, -5). При этом степень снижения СОЭ была максимальной при использовании ОТ в низкой концентрации, т.е. 10^{-7} МЕ/мл (до 42–70% от фонового уровня) и минимальной при

использовании ОТ в высоких концентрациях (например, при концентрации 10^{-4} МЕ/мл СОЭ снижалась лишь до 83–84% от фонового уровня). Это положение подтверждают данные о проценте опытов, в которых ОТ вызывал выраженное (до 80% от фона и ниже) снижение СОЭ. В частности, для ОТ-7 в группах беременных-I, -II, -III, женщин с УПР и рожениц этот показатель составил соответственно 69, 40, 50, 70 и 80%, а для ОТ-3 — соответственно 15, 30, 30, 30 и 40%. Эти результаты позволяют считать, что в эритроцитах беременных женщин имеется две популяции ОTR, активация которых влияет на СОЭ. Первая популяция ОTR (назовем ее ОTR₁) обладает высокой чувствительностью к ОТ и при ее активации СОЭ снижается. Вторая популяция ОTR (ОТР₂) обладает более низкой чувствительностью к ОТ и при ее активации СОЭ возрастает, так как величина снижения СОЭ под влиянием ОТ уменьшается с ростом концентрации ОТ. Данные о проценте наблюдения СОЭ-снижающего эффекта ОТ в концентрации 10^{-7} МЕ/мл указывают на то что популяция ОTR₁, на разных этапах репродукции относительно постоянна, в то время как популяция ОTR₂ существенно возрастает лишь в родах. Таким образом, результаты серии 2, как и серии 1, говорят о неоднородности ОTR в эритроцитах человека. Ранее [15] в опытах с эритроцитами 10 беременных женщин (I и III триместры) было показано, что ОТ (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) и атозибин (10^{-6} г/мл) сами по себе не вызывают изменений СОЭ, а их смесь повышала СОЭ. В частности, при действии ОТ-6, ОТ-5, ОТ-4 и ОТ-3 медиана СОЭ повышалась соответственно до 130%, 110%, 137% и 138% от фонового уровня СОЭ. Это доказывает, что в эритроцитах, действительно, имеется две популяции ОTR. Активация одних ОTR, блокируемых атозибаном (ОТР_{БА}) снижает СОЭ, а активация других рецепторов, неблокируемых атозибаном (ОТР_{НБА}), повышает СОЭ. С этих позиций, рецепторы, названные нами выше как ОР₁, или высокочувствительные, можно отнести к популяции ОTR_{БА}, а рецепторы типа ОTR₂, или низкочувствительные, можно отнести к популяции ОTR_{НБА}. Таким образом, мы утверждаем, что в эритроцитах женщин имеется два типа ОTR. Первый тип — это рецепторы, блокируемые атозибаном (ОТР_{БА}). При их активации возрастает ВНА_{СПА} (ОТР_{СПА}), и снижается СОЭ. Они обладают сравнительно высокой чувствительностью к окситоцину (ОР1), определяемой по СОЭ-тесту. Они выявляются и в ВНАСПА-тесте. Второй тип ОTR — это рецепторы, неблокируемые атозибаном (ОТР_{НБА}), при активации которых снижается ВНА_{ФГА} и повышается СОЭ. Они обладают относительно низкой чувствительностью к ОТ, а атозибан для них является не антагонистом, а, скорее, агонистом.

Что же происходит на протяжении беременности и в родах с ОTR в эритроцитах? Если судить по резуль-

татам ВНА_{СПА}-теста, которые отражают преимущественно ОTR_{СПА}, то при беременности эффективность активации ОTR_{СПА} снижена во II и III триместры (как и у женщин с УПР) по сравнению с I триместром, а в родах вновь она восстанавливается. Если же судить по результатам ВНА_{ФГАФ}-теста и СОЭ-теста, то значительных перемен на протяжении беременности, в том числе и при УПР, не наблюдается, и лишь при срочных родах в эритроцитах повышается эффективность активации низкочувствительных ОTR, неблокируемых атозибаном, т.е. ОTR_{НБА}.

В серии 2 также показано (табл. 3, рис), что дидрогестерон (10^{-6} г/мл), в целом, не влияет на СОЭ у беременных (все три триместра), но снижает СОЭ (хотя и незначительно) у женщин с УПР (до 98% от исходного уровня) и у рожениц (до 95%). Смесь дидрогестерона (10^{-6} г/мл) и ОТ (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) статистически значимо снижала СОЭ во всех группах, в том числе у беременных-I (ОТ-6, -5, -4, -3), у беременных-II (ОТ-5), у беременных-III (ОТ-5, -4, -3), у женщин с УПР (ОТ-5, -4, -3) и у рожениц (ОТ-5, -4). Расчеты показывают, что снижение СОЭ (до 80% от контроля и ниже) в группах беременных-I, -II, -III, женщин с УПР и рожениц на фоне дидрогестерона при действии ОТ в концентрации 10^{-7} МЕ/мл наблюдается соответственно в 69, 50, 60, 60 и 70% опытов (т.е. как и в отсутствие дидрогестерона), а при действии ОТ в концентрации 10^{-3} МЕ/мл — соответственно в 85, 50, 100, 80 и 70%, что существенно выше, чем при действии ОТ в отсутствие дидрогестерона. Это доказывает, что дидрогестерон повышает эффективность активации ОTR (в основном, ОTR₂) и, что особенно важно, он меняет конечный результат этой активации — если в отсутствие дидрогестерона высокие концентрации ОТ повышают СОЭ, то при наличии в среде дидрогестерона эти концентрации начинают снижать СОЭ. Косвенно это означает, что в условиях *in vivo* прогестерон может негеномно вызывать переключение связи ОTR с одного вида G-белка на другой.

Сопоставление эффекта смеси (дидрогестерон, 10^{-6} г/мл + окситоцин) с эффектом окситоцина показывает (табл. 2, что дидрогестерон (10^{-6} г/мл) по-разному влияет на эффективность активации ОTR. В одних случаях он блокирует ее, что отмечено для беременных-I (ОТ-7), для беременных-III (ОТ-7, -6), для женщин с УПР (ОТ-7, -6) и для рожениц (ОТ-7, -6), т.е. прогестерон снижает эффективность активации высокочувствительных ОTR или ОTR₁. В других случаях дидрогестерон, наоборот, повышает эффективность активации ОTR, что отмечено для беременных-I (ОТ-6, -5, -3), для беременных-II (ОТ-5), для женщин с УПР (ОТ-3) и для рожениц (ОТ-4). Все это подтверждает наше представление о том, что прогестерон негеномно переключает связь ОTR с одной изоформы G-белка на другую. Поэтому на фоне дидрогестерона высо-

кие концентрации ОТ (10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл) вместо повышения СОЭ вызывают его снижение. В ряде случаев дидрогестерон не влиял на эффективность активации ОТР, т.е. сохранял ее высокой, что отмечено для беременных-I (ОТ-4), для беременных-III (ОТ-5), для женщин с УПР (ОТ-5, -4) и для рожениц (ОТ-5), либо сохранял ее низкой, что отмечено для беременных-II (ОТ-7, -6, -4 и -3), и рожениц (ОТ-3). Все это означает, что прогестерон негеномно может модулировать эффективность активации ОТР, в том числе блокировать эффективность активации высокочувствительных ОТР (или OTR_1 , или OTR_{BA}), либо повышать эффективность активации (за счет переключения) низкочувствительных ОТР, т.е. OTR_2 , или OTR_{HBA}). В то же время прогестерон может не изменять эффективность активации ОТР, сохраняя ее относительно высокой или наоборот, низкой.

Исходя из представлений о прогестероне как гормоне беременности, следовало ожидать, что при беременности дидрогестерон будет снижать эффективность активации ОТР, а родах — повышать ее. Однако в отношении ОТР, о функции которых мы судили по изменению СОЭ, такая закономерность ярко не проявилась. По крайней мере, можно лишь утверждать, что накануне родов и во время родового процесса прогестерон, уровень которого у женщин в этот период, как известно [1–9], не снижается, негеномным путем повышает эффективность активации ОТР и тем самым способствует эффективному течению родового процесса.

Заключение

Рассматривая эритроциты как клетки, отражающие состояние системы регуляции сократительной деятельности матки, в работе была поставлена цель оценить характер изменения при беременности и в родах ответа эритроцитов на окситоцин (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) как общепризнанного участника индукции срочных и преждевременных родов, и влияние на него дидрогестерона как водорастворимого аналога прогестерона и атозибана как блокатора окситоциновых рецепторов миоцитов матки (оба — 10^{-6} г/мл). Ответы на вещества определяли по изменению времени начала агглютинации (ВНА) эритроцитов в условиях ее индукции солевым экстрактом семян фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L), содержащим фитогемагглютинин (ФГАф), и по изменению скорости оседания эритроцитов (СОЭ) гепаринизированной венозной крови. Исследование венозной гепаринизированной крови беременных (I, II и III триместры), в том числе женщин с угрозой преждевременных родов (УПР), не перешедшей в преждевременные роды, и рожениц (I период) показало, что окситоцин (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) независимо от этапа репродуктивного процесса, т.е. во всех пяти группах снижает

ВНА_{ФГАф}. Атозибан (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) сам по себе снижает ВНА_{ФГАф} у беременных женщин (II и III триместры) и рожениц, но не влияет на ВНА_{ФГАф} у женщин с УПР, что говорит об отсутствии у последних окситоциновых рецепторов, активируемых атозибаном (OTR_{AA}). Атозибан (10^{-6} г/мл) блокирует способность окситоцина снижать ВНА_{ФГАф} у беременных (I и II триместры) и женщин с УПР, но повышает эту способность у рожениц. Это говорит о снижении в родах ОТР, блокируемых атозибаном (OTR_{BA}) и повышении ОТР, активируемых атозибаном (OTR_{AA}). Дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не влияет на фоновые значения ВНА_{ФГАф} во всех пяти группах, но усиливает способность окситоцина снижать ВНА у беременных (II триместр), и снижает эту способность в остальных 4 группах женщин, т.е. снижает эффективность активации ОТР. Это говорит о способности прогестерона негеномно переключать (на уровне G-белков) сигнальный путь, идущий от ОТР к внутриклеточному эффектору. Установлено, что во всех 5 группах окситоцин в низких концентрациях (10^{-7} , 10^{-6} МЕ/мл) снижает СОЭ, а в высоких (10^{-4} , 10^{-3} МЕ) повышает СОЭ. Ранее в наших исследованиях было показано [15], что атозибан сам по себе не влияет на СОЭ, но усиливает ответ эритроцита на высокие концентрации окситоцина, т.е. усиливает СОЭ-повышающий эффект больших концентраций окситоцина. Все это подтверждает представление о существовании атозибанблокируемых (OTR_{AB}) и атозибануеблокируемых (OTR_{HB}) или атозибанактивируемых (OTR_{AA}) рецепторов. Дидрогестерон сам по себе не влияет на СОЭ, но блокирует СОЭ-снижающий эффект низких (10^{-7} , 10^{-6} МЕ /мл) концентраций окситоцина (беременные-I, -III; женщины с УПР, роженицы), и во всех группах женщин дидрогестерон реверсировал реакцию эритроцитов на высокие (10^{-4} , 10^{-3} МЕ /мл) концентрации окситоцина, т.е. не фоне дидрогестерона высокие концентрации окситоцина вместо повышения СОЭ вызывают снижение СОЭ. Это подтверждает вывод о способности прогестерона негеномно переключать (на уровне G-белков) сигнальный путь, идущий от ОТР к внутриклеточному эффектору.

В целом, результаты исследования, полученные с использованием различных тестов (ВНА_{СПА}-тест, ВНА_{ФГАф}-тест, СОЭ-тест) говорят о гетерогенности ОТР в эритроцитах беременных женщин и рожениц. В частности, ВНА_{ФГАф}-тест и СОЭ-тест позволяют выделить атозибанблокируемые (OTR_{BA}) и атозибануеблокируемые (OTR_{HBA}) или атозибанактивируемые (OTR_{AA}) рецепторы. OTR_{BA} обладают высокой чувствительностью к ОТ, а их активация снижает СОЭ. Вторая популяция, т.е. OTR_{HBA} (или OTR_{AA}) имеет низкую чувствительность к ОТ, а их активация повышает СОЭ. При беременности в эритроцитах преимущественно выявляются OTR_{BA} , а в родах — OTR_{HBA} .

Это указывает на изменение популяций ОТР при беременности и о причастности прогестерона к изменению популяций ОТР, что обусловлено способностью прогестерона негеномно изменять эффективность активации ОТР (снижать ее при беременности и повышать ее в родах), в том числе за счет переключения передачи сигнала от ОТР к соответствующим изоформам G-белка. Это положение доказывается тем, что, как показывает СОЭ-тест и $\text{ВНА}_{\text{ФГАф}}$ -тест, дидрогестерон (10^{-6} г/мл) повышает эффективность активации $\text{ОТР}_{\text{НБА}}$. Предполагается, что такой негеномный эффект прогестерона реализуется за счет активации мембранных рецепторов прогестерона.

Результаты исследования свидетельствуют также о том, что на протяжении репродуктивного процесса меняется характер ответа эритроцитов не только на окситоцин, но и на прогестерон и атозибан. Это подтверждает представление об эритроците как индикаторе течения беременности и родов и возможного перехода УПР в ПР.

Результаты исследования дают основание говорить о перспективности использования в акушерской практике оценки влияния атозибана и/или смеси атозибана с окситоцином в $\text{ВНА}_{\text{ФГАф}}$ -тесте для диагностики УПР и для оценки вероятности перехода УПР в ПР, так как у рожениц эти воздействия снижают $\text{ВНА}_{\text{ФГАф}}$, а у женщин с УПР, не перешедших в ПР, они не изменяют $\text{ВНА}_{\text{ФГАф}}$. С учетом данных Безмельцевой О.М. и соавт. [14], перспективно также определение влияния окситоцина на $\text{ВНА}_{\text{СПА}}$ эритроцитов, так как у рожениц ОТ (10^{-3} МЕ/мл) повышает $\text{ВНА}_{\text{СПА}}$, а у женщин с УПР он не влияет на $\text{ВНА}_{\text{СПА}}$. Полагаем, что в клинической практике может быть полезным применение атозибанового теста (в условиях наружной гистерографии) — чем слабее СДМ-блокирующий эффект атозибана, тем выше вероятность перехода УПР в ПР. Перспективно и проведение доклинических и клинических исследований в отношении применения прогестерона при слабости родовой деятельности, так как прогестерон обладает способностью негеномно повышать эффективность активации ОТР.

Выводы

1. На протяжении репродуктивного процесса меняются ответы эритроцитов на окситоцин, прогестерон и атозибан, а характер этих изменений зависит от метода оценки состояния эритроцитов ($\text{ВНА}_{\text{СПА}}$ -тест, $\text{ВНА}_{\text{ФГАф}}$ -тест, СОЭ-тест).

2. Окситоциновые рецепторы (ОТР) эритроцитов беременных женщин и рожениц гетерогенны. Предлагается выделять $\text{ОТР}_{\text{БА}}$ (блокируемые атозибаном) и $\text{ОТР}_{\text{НБА}}$ (неблокируемые атозибаном) или $\text{ОТР}_{\text{АА}}$ (активируемые атозибаном). Характер доминирования в эритроцитах $\text{ОТР}_{\text{БА}}$ и $\text{ОТР}_{\text{НБА}}$ ($\text{ОТР}_{\text{АА}}$) определяется этапом репродукции, что объясняется негеномным действием прогестерона, который при беременности, как привило, снижает эффективность активации ОТР, а в родах — повышает ее и даже меняет (возможно, за счет переключения передачи сигнала от ОТР к соответствующим изоформам G-белка) направленность эффекта активации ОТР.

3. Намечены перспективы клинического применения результатов исследования, в том числе с целью оценки вероятности перехода УПР в преждевременные роды ($\text{ВНА}_{\text{ФГАф}}$ -тест, $\text{ВНА}_{\text{СПА}}$ -тест, атозибановый тест) и создания нового метода усиления СДМ при слабости родовой деятельности, основанного на введении прогестерона как фактора, негеномно повышающего эффективность активации ОТР.

Таблица 1

Статистически значимые (по критерию Уилкоксона, $p < 0,05$) изменения времени начала агглютинации эритроцитов, индуцируемой фитогемагглютином фасоли ($ВНА_{ФГАФ}$) беременных женщин и рожениц при воздействии окситоцина (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл), атозибана (10^{-10} – 10^{-6} г/мл), смеси окситоцина (10^{-7} , ..., 10^{-3} МЕ/мл) и атозибана (10^{-6} г/мл), дидрогестерона (10^{-6} г/мл) и смеси окситоцина (10^{-7} , ..., 10^{-3} МЕ/мл) и дидрогестерона (10^{-6} г/мл), в % к фоновому $ВНА_{ФГАФ}$ (серия 1)

Statistically significant (by Wilcoxon's criterion, $p < 0.05$) changes of the start time of agglutination (STA) of erythrocyte induced by phytohemagglutinin of bean ($STA_{PГAb}$) of pregnant women and women in labor in during exposure to oxytocin (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} and 10^{-3} IU/ml), atosiban (10^{-10} – 10^{-6} g / ml), mixtures of oxytocin (10^{-7} , ..., 10^{-3} IU/ml) with atosiban (10^{-6} g/ml), dydrogesterone 10^{-6} g/ml) and mixtures of oxytocin (10^{-7} , ..., 10^{-3} IU/ml) with dydrogesterone (10^{-6} g/ml), in % of the background $STA_{PГAb}$ (series 1)

Группы исследуемых /Study groups				
Беременные, I три-местр / Pregnant, I trimester (n=10)	Беременные, II три-местр / Pregnant, II trimester (n=10)	Беременные, III три-местр/ Pregnant, III trimester (n=10)	Женщины с УПР, (II-III триместры)/ Women with TPL (II-III trimesters) (n=10)	Роженицы, I период Women in labor, I period (n=10)
Фоновое время начала агглютинации (с), индуцированной фитогемагглютинином фасоли (фоновое $ВНА_{ФГАФ}$)/ Background start time of agglutination (s) induced phytohemagglutinin of of bean (Background $STA_{PГAb}$).				
79 (75; 99)	98 (91; 102)	83 (71; 91)	90 (82; 98)	91 (81; 105)
Изменение $ВНА_{ФГАФ}$ под влиянием окситоцина (ОТ, 10^{-7} , ..., 10^{-3} МЕ/мл, или ОТ -7, ..., -3 / The change of $STA_{PГAb}$ under the influence of oxytocin (ОТ. 10^{-7} , ..., 10^{-3} IU / ml, or ОТ -7, ..., -3)				
▼ ОТ-3 77 (71; 91)	▼ ОТ-6 85 (79; 95) ▼ ОТ-5 85 (76; 89) ▼ ОТ-4 88 (86; 94) ▼ ОТ-3 86 (75; 90)	▼ ОТ-7 77 (69; 90)	▼ ОТ-3 78 (72; 87)	▼ ОТ-7 92 (78; 99) ▼ ОТ-4 93 (84; 98)
Изменение $ВНА_{ФГАФ}$ под влиянием атозибана (Ат, 10^{-10} – 10^{-6} г/мл, или Ат-10, ..., Ат-6),/ The change of $STA_{PГAb}$ under the influence of Atosiban (Ат, 10^{-10} – 10^{-6} г/мл, or Ат-10, ..., Ат-6),				
Нет /No	▼ Ат-8 75 (71; 86)%	▼ Ат-10 79 (67; 94)	Нет /No	▼ Ат-8 75 (82; 95) ▼ Ат-7 83 (77; 92) ▼ Ат-6 78 (72; 92)
Изменение $ВНА_{ФГАФ}$ под влиянием окситоцина (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) и атозибана (10^{-6} г/мл)/ The change of $STA_{PГAb}$ under the influence of of oxytocin (ОТ. 10^{-7} , ..., 10^{-3} IU / ml) with Atosiban (10^{-6} g/ml)				
Нет /No	▼ ОТ-7 83 (76; 91) ▼ ОТ-5 88 (70; 98)	▼ ОТ-7 87 (78; 92) ▼ ОТ-5 89 (81; 99)	Нет /No	▼ ОТ-7 71 (64; 82) ▼ ОТ-6 87 (70; 98) ▼ ОТ-5 74 (67; 82) ▼ ОТ-4 80 (75; 92) ▼ ОТ-3 69 (65; 79)
Изменение $ВНА_{ФГАФ}$ под влиянием дидрогестерона (10^{-6} г/мл)/ The change of $STA_{PГAb}$ under the influence of dydrogesterone (10^{-6} g/ml)				
Нет /No	Нет /No	Нет /No	Нет /No	Нет /No
Изменение $ВНА_{ФГАФ}$ под влиянием окситоцина (10^{-7} – 10^{-3} МЕ/мл) и дидрогестерона (10^{-6} г/мл)/ The change of $STA_{PГAb}$ under the influence of of oxytocin (ОТ, 10^{-7} , ..., 10^{-3} IU / ml) with dydrogesterone (10^{-6} g/ml)				
Нет /No	▼ ОТ-7 78 (74; 89) ▼ ОТ-3 86 (80; 95)	▼ ОТ-7 83 (73; 89)	Нет /No	▼ ОТ-5 91 (76; 96) ▼ ОТ-4 91 (82; 93)

Примечание: ▼ — снижение $ВНА_{ФГАФ}$; Значение показателей даны в виде медианы, 25 и 75 перцентилей.

Note: ▼ — decline of $STA_{PГAb}$; Value indicators are given in the form of a median, 25 and 75 percentile

Таблица 2

Характер влияния дидрогестерона (10^{-6} г/мл) и эстрадиола валерата (10^{-6} г/мл) на способность окситоцина снижать $ВНА_{\text{ФГАФ}}$ или снижать СОЭ венозной крови беременных женщин и рожениц

Table 2

Pattern of influences of dydrogesterone (10^{-6} g/ml) and estradiol valerate (10^{-6} g/ml) on the ability of oxytocin to reduce STA_{PGAb} or reduce ESR of venous blood of pregnant women and women in labor

Характер влияния / Pattern of influences	Группы женщин / Study groups				
	Беременные, I триместр / Pregnant, I trimester	Беременные, II триместр / Pregnant, II trimester	Беременные, III триместр / Pregnant, III trimester	Женщины с УПР, Women with TPL	Роженицы, I период Women in labor, I period
Атозибан (10^{-6} г/мл) в $ВНА_{\text{ФГАФ}}$ -тесте / Atosiban (10^{-6} g / ml) in STA_{PGAb} -test					
▼ Снижает / ▼ Reduces	OT-3	OT-6,-3	-	OT-3	-
▲ Повышает* / ▲ Enhances*	-	OT-7	OT-5	-	OT-7,-6,-5,-4, -3
— Сохраняет # / — Retain#	OT-7, -6,-5,-4	OT-5, -4	OT-7, -6,-4,-3	OT-7 -6,-5,-4	-
Дидрогестерон (10^{-6} г/мл) в $ВНА_{\text{ФГАФ}}$ -тесте / Dydrogesterone (10^{-6} g / ml) in STA_{PGAb} -test					
▼ Снижает / ▼ Reduces	OT-3	OT-6,-5,-4	-	OT-3	OT-7
▲ Повышает* / ▲ Enhances*	-	OT-7	-	-	OT-5
— Сохраняет # / — Retain#	OT-7,-6,-5,-4,	OT-3	OT-7,-6,-5,-4,-3	OT-7,-6,-5,-4	OT-4,-6,-3
Дидрогестерон (10^{-6} г/мл) в СОЭ –тесте // Dydrogesterone (10^{-6} g / ml) in ESR-test					
▼ Снижает / ▼ Reduces	OT-7	-	OT-7, -6	OT-7, -6	OT-7,-6
▲ Повышает* / ▲ Enhances*	OT-6,-5, -3	OT-5	OT-4, -3	OT-3	OT-4
— Сохраняет # / — Retain#	OT-4	OT-7,-6,-4,-3	OT-5	OT-5, -4	OT-5, -3

Примечание: * повышает, а том числе индуцирует способность окситоцина снижать $ВНА_{\text{ФГАФ}}$ (выделено жирностью) или усиливает эту способность. # — сохраняет высокой (выделено жирным) или низкой.

Note: * increases? in particular induces the ability of oxytocin to Reduces STA_{PGAb} (allocated in fat content) or enhances this ability. # — Retain high ((allocated in fat content) or low.

Таблица 3

Статистически значимые (по критерию Уилкоксона, $p < 0,05$) изменения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) беременных женщин и рожениц при воздействии окситоцина (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл), дидрогестерона (10^{-6} г/мл) и смеси окситоцина (10^{-7} , ..., 10^{-3} МЕ/мл), и дидрогестерона (10^{-6} г/мл), в % фоновой СОЭ Серия 2

Table 3

Statistically significant (by Wilcoxon's criterion, $p < 0.05$) changes of erythrocyte sedimentation rate (ESR) of pregnant women and women in labor in during exposure to oxytocin (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} and 10^{-3} IU / ml), dydrogesterone (10^{-6} g / ml) and mixtures of oxytocin (10^{-7} , ..., 10^{-3} IU/ml) with dydrogesterone (10^{-6} g / ml), in % of the background ESR. Series 2

Группы исследуемых/Study groups				
Беременные, I триместр / Pregnant, I trimester (n=13)	Беременные, II триместр / Pregnant, II trimester (n=10)	Беременные, III триместр/ Pregnant, III trimester (n=10)	Женщины с УПР, (II-III триместры)/ Women with TPL (n=10)	Роженицы, I период Women in labor, I period (n=8)
Фоновые значения СОЭ, мм /час/ Background values of ESR, mm / hr				
26 (20; 31)	32 (26; 40)	55 (52; 62)	48 (44; 59)	58 (45;62)
Изменение скорости оседания эритроцитов под влиянием окситоцина (10^{-7} - 10^{-3} МЕ/мл или ОТ-7,...-3) / The change of ESR under the influence of oxytocin (ОТ. 10^{-7} , ..., 10^{-3} IU/ml, or ОТ-7,...-3)				
▼ ОТ-7 42 (32; 93) ▼ ОТ-4 83 (66; 95)	Нет /No	▼ ОТ-7 70 (36; 82) ▼ ОТ-6 74 (58; 103) ▼ ОТ-5 68 (63; 85)	▼ ОТ-7 56 (43; 67) ▼ ОТ-6 82 (68; 89) ▼ ОТ-5 88 (69; 92) ▼ ОТ-4 84 (72; 100)	▼ ОТ-7 53 (37; 72) ▼ ОТ-6 57 (9; 76) ▼ ОТ-5 41 (33; 43)
Изменение СОЭ под влиянием дидрогестерона (10^{-6} г/мл), The change of ESR under the influence of dydrogesterone (10^{-6} g/ml)				
Нет /No	Нет /No	Нет /No	▼ 95 (78; 98)	▼ 98 (92; 102)
Изменение СОЭ под влиянием смеси окситоцина (10^{-7} - 10^{-3} МЕ/мл) и дидрогестерона (10^{-6} г /мл)/ The change of ESR under the influence of of oxytocin (ОТ, 10^{-7} , ..., 10^{-3} IU / ml) with dydrogesterone (10^{-6} g/ml)				
▼ ОТ-6 25 (8; 81) ▼ ОТ-5 42 (15; 66) ▼ ОТ-4 56 (15; 83) ▼ ОТ-3 50 (24; 70)	▼ ОТ-5 65 (39; 106)	▼ ОТ-5 48 (25; 87) ▼ ОТ-4 21 (16; 89) ▼ ОТ-3 19 (13; 51)	▼ ОТ-5 48 (25; 88) ▼ ОТ-4 52 (27; 64) ▼ ОТ-3 37 (25; 58)	▼ ОТ-5 43 (27; 69) ▼ ОТ-4 42 (25; 72)

Примечание: ▼ — снижение СОЭ; Значение показателей даются в виде медианы, 25 и 75. перцентилей, в % к фоновым значениям СОЭ.

Note: ▼ — decline of ESR Value indicators are given in the form of a median, 25 and 75 percentile.

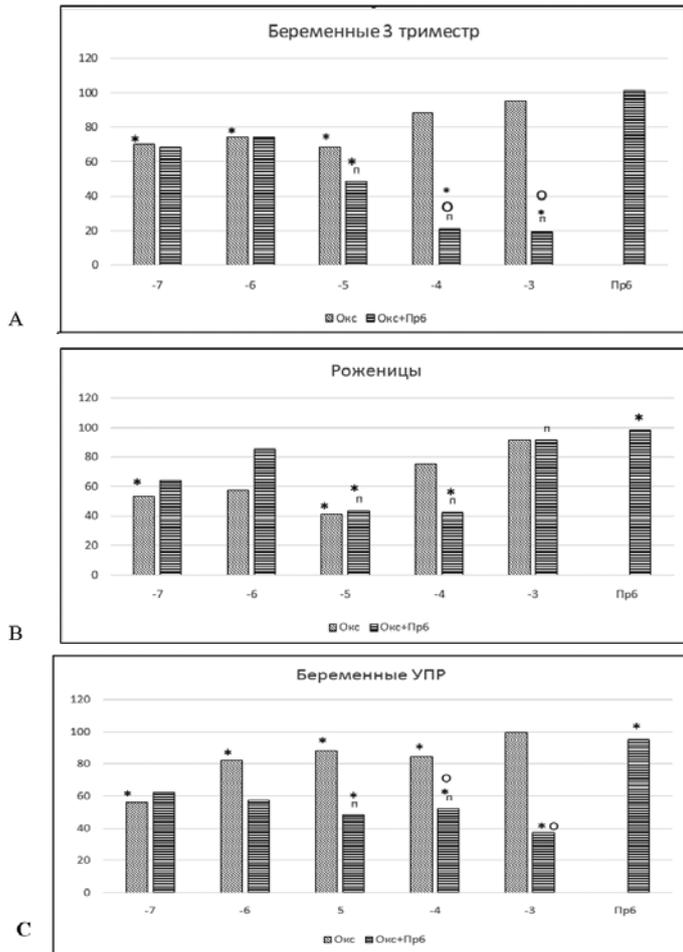


Рисунок. СОЭ (в % к фоновой СОЭ) беременных женщин (III триместр), рожениц и женщин с УПР (панели А, В и С) при действии окситоцина (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл (-7, -6, ..., -3, первые столбцы), окситоцина совместно с водорастворимым аналогом прогестерона дидрогестероном (10^{-6} г; Пр6; вторые столбцы) и дидрогестерона (10^{-6} г/мл) — правый столбец)

* — различие с фоновой СОЭ статистически значимо ($p < 0,05$) по критерию Уилкоксона. О- и П-различие эффектов смеси с эффектами окситоцина (О) или дидрогестерона (П) статистически значимо ($p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни.

Fig. ESR (in% of background ESR) of pregnant women (III trimester), parturient women and women with TPL (Panels A, B and C) under the action of oxytocin (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} and 10^{-3} IU/ml (-7, -6, ...-3, first columns), oxytocin together with water-soluble progesterone analogue dydrogesterone (10^{-6} g; Пр6; second columns) and dydrogesterone (10^{-6} g/ml, Пр6) is the right column)

* — the difference with background ESR is statistically significant ($p < 0.05$) under the Wilcoxon test. O and П the difference in the effects of sweeping with the effects of oxytocin (O) or dydrogesterone (П) is statistically significant ($p < 0.05$) by the Mann-Whitney test.

ЛИТЕРАТУРА

1. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1998. 270 с
2. Kimura T, Ogita K, Kumasawa K, Tomimatsu T, Tsutsui T. Molecular analysis of parturition via oxytocin receptor expression. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013; 52 (2): 165-170. [PMID:23915847 DOI:10.1016/j.tjog.2013.04.004].
3. Arrowsmith S., Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. J Neuroendocrinol. 2014; 26 (6): 356-369. [PMID: 24888645 DOI: 10.1111/jne.12154].
4. Yulia A, Johnson MR. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. Minerva Ginecol. 2014; 66 (3): 267-280. [PMID:24971782]
5. Szukiewicz D., Bilka A., Mittal T.K., Stangret A., Wejman J., Szewczyk G., Pyzlak M., Zamlynski J. Myometrial contractility influences oxytocin receptor (OXTR) expression in term trophoblast cells obtained from the maternal surface of the human placenta. BMC Pregnancy Childbirth. 2015; 15. art/220. [PMID: 26377392 DOI: 10.1186/s12884-015-0656-3]
6. Arrowsmith S., Neilson J., Wray S. The combination tocolytic effect of $MgSO_4$ and an oxytocin receptor antagonist in myometrium from singleton and twin pregnancies Am J Obstet Gynecol. 2016; 215(6): 789.e1-789.e9 [PMID: 27555315 DOI: 10.1016/j.

REFERENS

1. Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A. Contractil activity of the uterus (mechanisms of regulation. Kirov, 1998. 270 p. (in Russ)
2. Kimura T., Ogita K., Kumasawa K., Tomimatsu T., Tsutsui T. Molecular analysis of parturition via oxytocin receptor expression. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013. No. 52 (2), pp. 165-170. [PMID:23915847 DOI:10.1016/j.tjog.2013.04.004].
3. Arrowsmith S., Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. J Neuroendocrinol. 2014. No. 26 (6), pp. 356-369. [PMID: 24888645 DOI: 10.1111/jne.12154].
4. Yulia A., Johnson M.R. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. Minerva Ginecol. 2014. No. 66 (3), pp. 267-280. [PMID:24971782]
5. Szukiewicz D., Bilka A., Mittal T.K., Stangret A., Wejman J., Szewczyk G., Pyzlak M., Zamlynski J. Myometrial contractility influences oxytocin receptor (OXTR) expression in term trophoblast cells obtained from the maternal surface of the human placenta. BMC Pregnancy Childbirth. 2015; 15. art/220. [PMID: 26377392 DOI: 10.1186/s12884-015-0656-3]
6. Arrowsmith S., Neilson J., Wray S. The combination tocolytic effect of $MgSO_4$ and an oxytocin receptor antagonist in myometrium from singleton and twin pregnancies Am J Obstet Gynecol. 2016. No. 215(6).

- ajog.2016.08.015]
7. Kim SH, MacIntyre DA, Hanyaloglu AC, Blanks AM, Thornton S, Bennett PR, Terzidou V. The oxytocin receptor antagonist, Atosiban, activates pro-inflammatory pathways in human amnion via Gαi signaling/ *Mol Cell Endocrinol.* 2016; 420: 11-23. [PMID:26586210 doi: 10.1016/j.mce.2015.11.012].
 8. Lamont CD, Jørgensen JS, Lamont RF. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15 (9):1163-1173. [PMID:27159501 DOI: 10.1080/14740338.2016.1187128.]
 9. Carvajal JA, Zambrano MJ, Theodor NM, Moreno LE, Olguín TR, Vanhauwaert PS, Rojas NB, Delpiano AM. The synergic in vitro tocolytic effect of nifedipine plus ritodrine on human myometrial contractility. *Reprod Sci.* 2017;24 (4): .635-640. [PMID: 27609401 DOI: 10.1177/1933719116667221]
 10. Alotaibi M.F. The response of rat and human uterus to oxytocin from different gestational stages in vitro. *Gen Physiol Biophys.* 2017; 36 (1):. 75-82. [PMID: 27787232 DOI: 10.4149/gpb_2016022]
 11. Di Renzo G.C., Giardina I., Clerici G., Brillo E., Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016; .7 (1):.35-48. [PMID: 27662646 DOI:10.1515/hmbci-2016-0038]
 12. Володченко А.И., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л. Изменение скорости адренозависимой агглютинации эритроцитов у женщин на различных этапах репродуктивного процесса //Российский вестник акушера- гинеколога. 2013; 13 (6): . 10-15.
 13. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Володченко А.И. Механизм повышения скорости агглютинации эритроцитов человека под влиянием адреналина и его связь с эритроцитозом Доклады академии наук. 2013; 451 (4):. 464-467..
 14. 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: 71-74.
 15. Бушкова Е. Н., Душина Е. Э., Марьина А. В., Циркин В. И., Анисимов К. Ю., Шушканова Е. Г., Братухина О. А. Изменение скорости оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин под влиянием окситоцина, atosiban и дидрогестерона *Медицинский альманах.* 2016; .№ 5: 59-62.
 16. Циркин В.И., Марьина А.В., Костяев А.А., Братухина О.А., Дмитриева С.Л. Черепанова Т.В, Безмельцева О.М.. Адреналин-модулированное время начала агглютинации эритроцитов человека в зависимости от индуктора агглютинации, пола и этапа репродуктивного процесса у женщин. *Медицинский альманах.* 2016; .№ 5: 67-71.
 - 789.e1-789.e9 [PMID: 27555315 DOI: 10.1016/j.ajog.2016.08.015]
 7. Kim S.H., MacIntyre D.A., Hanyaloglu A.C., Blanks A.M., Thornton S., Bennett P.R., Terzidou V. The oxytocin receptor antagonist, Atosiban, activates pro-inflammatory pathways in human amnion via Gαi signaling/ *Mol Cell Endocrinol.* 2016. No. 420, pp. 11-23. [PMID:26586210 doi: 10.1016/j.mce.2015.11.012].
 8. Lamont C.D., Jørgensen J.S., Lamont R.F. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour. *Expert Opin Drug Saf.* 2016. No. 15 (9), pp. 1163-1173. [PMID:27159501 DOI: 10.1080/14740338.2016.1187128.]
 9. Carvajal J.A., Zambrano M.J., Theodor N.M., Moreno L.E., Olguín T.R., Vanhauwaert P.S., Rojas N.B., Delpiano A.M. The synergic in vitro tocolytic effect of nifedipine plus ritodrine on human myometrial contractility. *Reprod Sci.* 2017. No. 24 (4), pp. 635-640. [PMID: 27609401 DOI: 10.1177/1933719116667221]
 10. Alotaibi M.F. The response of rat and human uterus to oxytocin from different gestational stages in vitro. *Gen Physiol Biophys.* 2017. No. 36 (1), pp. 75-82. [PMID: 27787232 DOI: 10.4149/gpb_2016022]
 11. Di Renzo G.C., Giardina I., Clerici G., Brillo E., Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016. No. 7 (1), pp. 35-48. [PMID: 27662646 DOI:10.1515/hmbci-2016-0038]
 12. Volodchenko A.I., Tzirkin V.I., Hlybova S.V., Dmitrieva S.L. Change in the rate of adrenline -dependent agglutination of erythrocytes in women at different stages of the reproductive process. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2013. No. 13 (6), pp. 10-15 (in Russ)
 13. Tzirkin V.I., Nozdrachev A.D., Volodchenko A.I. The mechanism of increasing of the agglutination rate of human erythrocytes under the influence of adrenaline and its connection with erythrocytosis *Doklady Akademii nauk. Reports of the Academy of Sciences.* 2013. No. 451 (4), pp. 464-467 (in Russ)
 14. Bezmel'tseva O.M., Mahneva A.I., SHushkanova E.G., Tzirkin V.I, Cherepanova T.V., Dmitrieva S.L., Popova V.S., Hlybova S.V., Kostyaev A.A. The effect of oxytocin on the agglutination rate of human erythrocytes induced by isohemagglutinating serum. *Medicinskij al'manah = Medical Almanac.* 2014. No. 5, pp. 71-74. (in Russ)
 15. Bushkova E.N., Dushina E.EH., Mar'ina A.V., Tzirkin V.I., Anisimov K.YU., SHushkanova E. G., Bratuhina O. A. Change of the erythrocyte sedimentation rate of heparinized venous blood of pregnant women under the influence of oxytocin, atosiban and dydrogesterone. *Medicinskij al'manah = Medical almanac.* 2016. No. 5, pp. 59-62. (in Russ)
 16. Tzirkin V.I., Mar'ina A.V., Kostyaev A.A., Bratuhina O.A., Dmitrieva S.L. Cherepanova T.V, Bezmel'tseva O.M.

17. Циркин В.И., Марьина А.В., Костяев А.А., Братухина О.А., Дмитриева С.Л., Фоновое время начала агглютинации эритроцитов человека в зависимости от индуктора агглютинации и этапа репродуктивного процесса у женщин Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017; 103 (4): 468-480.
18. 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; 5 (1): . 48–62. [DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.48]
19. 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 2). Журн. мед.-биол. исследований. 2017; 5 (2): С. 21–36. [DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.2.21.]
20. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В., Шушканова Е.Г., Марьина А.В., Безмельцева О.М. Перспективы изучения агглютинации эритроцитов, индуцированной лектинами, для диагностики преждевременных родов (обзор литературы). Научное обозрение (медицинские науки) .2017; № 1: .. 83-104
21. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Перевод с английского. М., Практика, 1999. 459 с.
22. Micevych P.E., Wong A.M., Mittelman-Smith M.A. Estradiol membrane-initiated signaling and female reproduction. Compr Physiol. 2015; .5 (3): .1211-1222.. [PMID: 26140715 DOI: 10.1002/cphy.c140056.]
23. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015; 94 (Suppl 161). .8-16. [PMID: 26358238 DOI: 10.1111/aogs.12771]
24. Valadez-Cosmes P, Vázquez-Martínez ER, Cerbón M, Camacho-Arroyo I2. Membrane progesterone receptors in reproduction and cancer. Mol Cell Endocrinol. 2016; 434: 166-175. [PMID: 27368976 DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.027 .
- Adrenaline-modulated time of the onset of agglutination of human erythrocytes, depending on the inducer of agglutination, sex and the stage of the reproductive process in women. Medicinskij al'manah = Medical almanac. 2016. No. 5, pp. 67-71. (in Russ)
17. Tsirkin V.I., Mar'ina A.V., Kostyaev A.A., Bratuhina O.A., Dmitrieva S.L. The background time of the onset of agglutination of human erythrocytes, depending on the inducer of agglutination and the stage of the reproductive process in women. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology. THEM. Sechenov. 2017; 103 (4): 468-480 (in Russ)
18. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.YU., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Hlybova S.V. Background and BAS-induced changes in the functional state of erythrocytes in women as indicators of the threat of premature birth (part 1) ZHurn. med.-biol. issledovanij. [Journal of Medical and Biological Research] 2017. No. 5 (1). pp. 48–62. [DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.48] (in Russ)
19. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.YU., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Hlybova S.V. Background and BAS-induced changes in the functional state of erythrocytes in women as indicators of the threat of premature birth (part 2) ZHurn. med.-biol. Issledovanij = Journal of Medical and Biological Research; 2017. No. 5 (2). pp. 21–36. [DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.2.21.] (in Russ)
20. Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Hlybova S.V., Shushkanova E.G., Mar'ina A.V., Bezmel'tseva O.M. Prospects for the study of erythrocyte agglutination induced by lectins for the diagnosis of preterm labor (literature review) Nauchnoe obozrenie (medicinskie nauki) = Scientific review (medical sciences) 2017. No. 1. pp. 83-104 (in Russ)
21. Glants S. Medico-biological statistics. Transfer. from English. M., Praktika, [M., Practice], 1999. 459 s. (in Russ)
22. Micevych P.E., Wong A.M., Mittelman-Smith M.A. Estradiol membrane-initiated signaling and female reproduction. Compr Physiol. 2015. No. 5 (3), pp. 1211-1222. [PMID: 26140715 DOI: 10.1002/cphy.c140056.]
23. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015; 94 (Suppl 161), pp. 8-16. [PMID: 26358238 DOI: 10.1111/aogs.12771]
24. Valadez-Cosmes P, Vázquez-Martínez E.R., Cerbón M, Camacho-Arroyo I2 Membrane progesterone receptors in reproduction and cancer. Mol Cell Endocrinol. 2016. No. 434, pp. 166-175. [PMID: 27368976 DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.027 .

Авторы:

Циркин Виктор Иванович
 Казанский государственный медицинский университет
 Доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии
 Российская Федерация, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
 Вятский государственный университет
 Профессор кафедры биологии и методики обучения биологии
 Российская Федерация, 610000, г. Киров, ул. Московская, 36
 tsirkin@list.ru

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

Безмельцева Оксана Михайловна
 Институт биологии и биотехнологии Вятского государственного университета
 Российская Федерация, 610000, г. Киров, ул.Московская,36
 Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН
 Младший научный сотрудник Лаборатории криофизиологии крови
 Российская Федерация, Киров, ул. Ленина, 168а
 oksana_bezmeltseva@mail.ru

Бушкова Елена Николаевна
 Институт биологии и биотехнологии Вятского государственного университета
 Магистрант
 Вятский государственный университет
 Физиолог кафедры биологии и методики обучения
 Российская Федерация, 610000, Киров, ул. Московская, 36
 elena_bushkova@mail.ru

Братухина Ольга Анатольевна
 Кировский областной клинический перинатальный центр
 к.м.н., зав. акушерским отделением патологии беременности № 1
 Российская Федерация, 610048, г. Киров, ул. Московская, д.163
 mail@pncenter.ru

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

Черепанова Татьяна Васильевна
 Женская консультация № 9
 Заведующая
 Российская Федерация, 610001, Киров, Некрасова ул, 6А
 gb9@medkirov.ru

Authors

Victor I. Tsirkin
 Kazan State Medical University
 Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Normal Physiology
 Russian Federation, 420002, Kazan, ul. Butlerova, 49
 Institute of Biology and Biotechnology, Vyatka State University
 Russian Federation, 610000, Kirov, ul. Moskovskaja, 36
 tsirkin@list.ru

Konstantin Yu. Anisimov
 Ural State Medical University
 Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology
 Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, ul. Repina, 3
 kuanisimov@mail.ru

Oksana M. Besmeltseva
 Vyatka State University
 Graduate student of the Institute of Biology and Biotechnology
 Russian Federation, 610000, Kirov, 36 Moskovsky St.
 Institute of Physiology of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
 Junior researcher at the Laboratory of Blood Cryophysiology
 Russian Federation, Kirov, Lenina str., 168a
 Oksana_bezmeltseva@mail.ru

Elena N. Buskova
 Vyatka State University
 Physiologist of the Department of Biology and Methods of Teaching of Biology
 Russian Federation, 610000, Kirov, 36 Moskovsky St.
 elena_bushkova@mail.ru

Olga A. Bratuhina
 Kirov regional clinical perinatal center
 Cand. Sci. (Med.), Head of Obstetrics department of pregnancy pathology № 1
 Russian Federation, 610048, Kirov, Moscow street, 163
 mail@pncenter.ru

Svetlana L. Dmitrieva
 Kirov regional clinical perinatal center
 Cand. Sci. (Med.), Head of Postpartum department
 Russian Federation, 610048, Kirov, Moscow street, 163
 Swdmitr09@yandex.ru

Tatiana V. Cherepanova
 Women's consultation No. 9
 Russian Federation, 610001, Kirov, Nekrasov st, 6A
 gb9@medkirov.ru