

УДК 612.6; 612.825.8-81

В.И. Циркин<sup>1,2</sup>, К.Ю. Анисимов<sup>3</sup>, Л.В. Чистякова<sup>1</sup>, М.В. Бышева<sup>1</sup>, А.В. Вырво<sup>1</sup>,  
Е.Н. Бушкова<sup>1</sup>, О.А. Братухина<sup>4</sup>, С.Л. Дмитриева<sup>4</sup>, Т.В. Черепанова<sup>5</sup>

## ГИСТАМИНОРЕАКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РОЖЕНИЦ, ОПРЕДЕЛЯЕМАЯ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ВРЕМЕНИ НАЧАЛА АГГЛЮТИНАЦИИ, И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА И ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТА

<sup>1</sup> Вятский государственный университет, Киров, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Кировский областной клинический перинатальный центр, Киров, Российская Федерация;

<sup>5</sup> Женская консультация №9, Киров, Российская Федерация

V.I. Tsirkin<sup>1,2</sup>, K.Yu. Anisimov<sup>3</sup>, L.V. Chistyakova<sup>1</sup>, M.V. Busheva<sup>1</sup>, A.V. Vyrvov<sup>1</sup>,  
E.N. Bushkova<sup>1</sup>, O.A. Bratukhina<sup>4</sup>, S.L. Dmitrieva<sup>4</sup>, T.V. Cherepanova<sup>5</sup>

## THE HISTAMINE REACTIVITY OF ERYTHROCYTES IN PREGNANT WOMEN AND PARTURIENT WOMEN, DETERMINED BY THE CHANGE IN THE START TIME OF AGGLUTINATION AGGLUTINATION, AND THE EFFECT OF DYDROGESTERONE AND ESTRADIOL VALERATE ON IT

<sup>1</sup> Vyatka State University, Kirov, Russian Federation;

<sup>2</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

<sup>3</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>4</sup> Kirov Regional Clinical Perinatal Center, Kirov, Russian Federation;

<sup>5</sup> Women's consultation No.9, Kirov, Russian Federation

**Резюме. Цель работы** — оценить ответ эритроцитов венозной крови беременных женщин и рожениц на гистамин ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл), дидрогестерон ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) и эстрадиола валерата ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) и влияние стероидов на гистаминореактивность эритроцитов. **Материал и методы исследования.** Исследовали гепаринизированную венозную кровь женщин с неосложненным течением беременности (I, II и III триместры), с угрозой преждевременных родов (УПР) и рожениц (I период родов). Ответы эритроцитов на вещества определяли по изменению времени начала агглютинации (ВНА) эритроцитов при ее индукции моноклональными антителами (МА, серия 1) или соевым экстрактом семян фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L), содержащим фитогемагглютинин (ФГАф, серия 2). Результаты исследования. Информативность теста агглютинации оказалась низкой (изменения ВНА были, как правило, статистически незначимы) в серии 1, т.е. при агглютинации эритроцитов, индуцированной моноклональными антителами, и высокой в серии 2, т.е. при использовании в качестве индуктора агглютинации ФГАф. В этой серии медиана фонового ВНА<sub>ФГАф</sub> в I, II и III триместрах со-

**Abstract. The aim of this work** is to evaluate the response of erythrocytes of venous blood of pregnant women and parturients to histamine ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  g/ml), dydrogesterone ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  g/ml) and estradiol valerate ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  g/ml) and the influens of steroids on the histaminoreactivity of erythrocytes. **Material and methods** of investigation. 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 of labor) was studied The responses of erythrocytes to substances were determined by the change of start time of agglutination (STA) of erythrocytes when it was induced with monoclonal antibodies (MA, series 1) or with the salt extract of bean seeds (*Phaseolus vulgaris* L) containing phytohemagglutinin (PHAb, series 2). **Results of the study.** The informativeness of the agglutination test was low (STA-gchanges were, as a rule, not statistically significant) in series 1, i.e. at agglutination of erythrocytes induced by monoclonal antibodies, and high in series 2, i.e. when used FGAb. as an inducer of agglutination. In this series, the median of the background STA<sub>PHAb</sub> in the I, II and III trimesters was 23 s, 23 s and 32 s, respectively,

ставила соответственно 23 с, 23 с и 32 с, при УПР — 28 с, а в родах — 19 с. Гистамин не изменял  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных-I, повышал его у беременных-II и -III и у женщин с УПР и не изменял этот показатель у рожениц, что указывает на появление рефрактерности к гистамину в родах. Способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАф}}$  уменьшалась фамотицином ( $10^{-6}$  г/л) и (но в меньшей степени) цетиризинном ( $10^{-6}$  г/мл), т.е. она обусловлена преимущественно активацией  $H_2$ -рецепторов, и частично  $H_1$ -рецепторов и, возможно,  $H_4$ -рецепторами. Дидрогестерон ( $10^{-6}$  г/мл) сам по себе не влиял на  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных-I, -III и у женщин с УПР, но повышал  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных-II и у рожениц, а также снижал способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных-II, -III и у женщин с УПР. Эстрадиола валерат ( $10^{-6}$  г/мл) сам по себе не влиял на  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных-I, -II и у рожениц, но повышал  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных-III и у женщин с УПР и, подобно дидрогестерону, снижал способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных-II и у женщин с УПР. **Выводы.** Эритроциты гепаринизированной венозной крови беременных женщин меняют свои свойства (в частности, способность к агглютинации, индуцированной ФГАф) под влиянием гистамина (как возможного участника индукции родов), а также дидрогестерона и эстрадиола валерата. Это объясняется наличием в эритроцитах гистаминовых рецепторов ( $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторов), а также мембранных рецепторов прогестерона (mPR) и эстрогенов (mER). Активация mPR и mER снижает эффективность активации гистаминовых рецепторов, что косвенно отражает прогестационную активность этих стероидов, реализующих ее негеномно. Выявлена зависимость гистаминореактивности и характера влияния на нее стероидов от этапа репродукции и наличия УПР. Все это подтверждает представление об эритроцитах как индикаторе течения беременности и родов и позволяет рассматривать эритроциты в качестве перспективного объекта для изучения негеномного действия стероидных гормонов.

**Ключевые слова:** эритроциты, агглютинация, фитогемагглютинины, беременность, срочные и преждевременные роды, гистамин, прогестерон, эстрадиол, мембранные рецепторы стероидов

at TPL — 28 s, and in labor — 19 s. Histamine did not change of  $STA_{\text{PHAb}}$  in pregnant women-I, increased it in pregnant women-II and -III and in women with TPL, but again did not change this index in parturient women, which indicates the appearance of refractory to histamine in labor. The ability of histamine to increase of  $STA_{\text{PHAb}}$  was reduced by famotidine ( $10^{-6}$  g/ml) and (but to a lesser extent) by cetirizine ( $10^{-6}$  g/ml), i.e. it is due primarily to the activation of  $H_2$ -receptors, and in part of  $H_1$ -receptors and, possibly, of  $H_4$ -receptors. Dydrogesterone ( $10^{-6}$  g/ml) in itself did not change of  $STA_{\text{PHAb}}$  at pregnant-I, -III and in women with TPL, but increased it at pregnant-II and parturient women, and also reduced the ability of histamine to raise of  $STA_{\text{PHAb}}$  in pregnant-II, -III and in women with TPL. Estradiol valerate ( $10^{-6}$  g/ml) in itself did not change of  $STA_{\text{PHAb}}$  in pregnant-I, -II and in parturient women, but increased of  $STA_{\text{PHAb}}$  at pregnant -III and in women with TPL and similarly dydrogesterone reduced the ability of histamine to raise of  $STA_{\text{PHAb}}$  in pregnant-II and in women with TPL. **Conclusions.** Erythrocytes of heparinized venous blood of pregnant women change their properties (in particular, the ability to agglutination induced by PHAb) under the influence of histamine (as a possible participant in induction of labor), as well as dydrogesterone and estradiol valerate. This is due to the presence of histamine receptors ( $H_1$ - and  $H_2$ -receptors) in erythrocytes, as well as the membrane receptors of progesterone (mPR) and estrogen (mER). Activation of mPR and mER decreases of the effectiveness of activation of histamine receptors, which indirectly reflects the progestational activity of these steroids, which they realize nongenomically. The dependence of histamine reactivity and the influence of steroids on the stage of reproduction and the presence of TPL was revealed. All this confirms the idea of erythrocytes as an indicator of the course of pregnancy and labor and allows us to consider erythrocytes as a promising object for studying the nongenomic effects of steroid hormones.

**Keywords:** erythrocytes, agglutination, phytohemagglutinins, pregnancy, urgent and premature birth, histamine, progesterone, estradiol membrane receptors of steroids

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., Чистякова Л.В., Бышева М.В., Вырво А.В., Бушкова Е.Н., Братухина О.А., Дмитриева С.Л., Черепанова Т.В. Гистаминореактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц, определяемая по изменению времени начала агглютинации, и влияние на нее дидрогестерона и эстрадиола валерата. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №4, с. 414–426, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-414-426

## For citation:

Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Chistyakova L.V., Busheva M.V., Vyrvov A.V., Bushkova E.N., Bratukhina O.A., Dmitrieva S.L., Cherepanova T.V. The histamine reactivity of erythrocytes in pregnant women and parturient women, determined by the change in the start time of agglutination agglutination, and the effect of dydrogesterone and estradiol valerate on it. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017, Vol. 14, no. 4, pp. 414–426. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-414-426 (In Russ)

**Введение**

Считается, что в индукции срочных и преждевременных родов ключевую роль играет процесс воспаления, вызываемый различными факторами, в том числе провоспалительными цитокинами [1, 2, 3]. Известно также, что гистамин является одним из медиаторов воспаления, благодаря которому существенно возрастает приток крови к очагу воспаления, а с ней — и доставка иммунокомпетентных клеток [4, 5]. Известно также, что гистамин способен повышать сократительную активность изолированного миометрия беременных женщин и рожениц [3, 4, 6], и поэтому он рассматривается как компонент системы регуляции сократительной деятельности матки (СДМ). [3, 4, 6]. Показано, что гистамин оказывает свои многочисленные эффекты за счет активации  $H_1$ -,  $H_2$ -,  $H_3$ - и  $H_4$ -гистаминовых рецепторов, которые относятся к классу рецепторов, ассоциированных с G-белком [4–10]. Известно, что эритроциты тоже содержат гистаминовые рецепторы [7–9], в том числе  $H_2$ -рецепторы [7, 8] и  $H_4$ -рецепторы [8].

Рассматривая эритроцит как безъядерную клетку, способную отражать состояние системы регуляции СДМ [11–13], считали важным оценить гистаминореактивность эритроцитов беременных женщин, женщин с УПР и рожениц, применяя с этой целью агглютинационный тест [11–17], позволяющий оценивать наличие в эритроцитах мембранных рецепторов различных БАВ по изменению времени начала агглютинации (ВНА) под влиянием исследуемого БАВ., т.е. по изменению скорости начала агглютинации. Первоначально агглютинационный тест мы проводили при индукции агглютинации эритроцитов изогемагглютинирующей сывороткой крови, т.е. за счет сывороточных поликлональных антител (СПА), оценивая ВНА<sub>СПА</sub> [11, 14, 15, 18]. Но этим способом нельзя исследовать эритроциты женщин с I группой крови. Поэтому в последующем были использованы моноклональные антитела (МА), в том числе анти-D, т.е. оценивали ВНА<sub>МА</sub> [11, 16–18]. а затем с целью исследовать всех женщин, независимо от групп крови, а также лабораторных животных, была предложена методика оценки изменения ВНА эритроцитов под влиянием БАВ в усло-

виях индукции агглютинации с помощью фитогемагглютининов (ФГА) из семян гороха посевного или фасоли обыкновенной [11–13, 17, 19]. Однако уже в первых работах [17, 19] было показано, что характер ответа эритроцитов на БАВ при использовании агглютинационного теста зависит от вида индуктора агглютинации. Так как до настоящего времени остается актуальным вопрос о необходимости экспресс-оценки вероятности перехода угрозы преждевременных родов (УПР) в преждевременные роды, мы считали возможным продолжить поиск таких информативных показателей.

**Цель работы** состояла в оценке влияния гистамина ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл) на время начала агглютинации эритроцитов, индуцированной либо моноклональными антителами (ВНА<sub>МА</sub>), либо соевым экстрактом семян фасоли обыкновенной (ВНА<sub>ФГАФ</sub>), а также влияние водорастворимого аналога прогестерона препарата дидрогестерона и водорастворимого препарата эстрадиола валерата на гистаминореактивность эритроцитов.

**Материал и методы исследования**

Проведено две серии опытов. В серии 1 исследовали влияние гистамина ( $10^{-8}$ – $10^{-4}$  г/мл), дидрогестерона ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл), эстрадиола валерата ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл), смеси гистамина ( $10^{-8}$ – $10^{-4}$  г/мл) с дидрогестероном ( $10^{-6}$  г/мл) или с эстрадиолом валератом ( $10^{-6}$  г/мл) на ВНА эритроцитов венозной крови беременных женщин и рожениц при индукции агглютинации моноклональными антителами (ВНА<sub>МА</sub>). Серию 2 проводили параллельно и по аналогии с серией 1. Отличие состояло в том, что агглютинацию эритроцитов индуцировали соевым экстрактом семян фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L), содержащим фитогемагглютинин (ФГАФ), т.е. определяли ВНА<sub>ФГАФ</sub> и его изменение под влиянием указанных веществ. В этой же серии оценивали влияние блокатора  $H_1$ -гистаминовых рецепторов цетиризина (цетрина) и блокатора  $H_2$ -гистаминовых рецепторов фамотидина на фоновое и гистамин-вызванное ВНА<sub>ФГАФ</sub>.

Во всех сериях исследовали гепаринизированную венозную кровь женщин, полученную в I, II и III три-



местрах неосложненной беременности, а также рожениц (I период срочных родов) и женщин с УПР, находящихся в отделении патологии беременности, и у которых данная беременность завершилась срочными родами. В каждой группе было по 10 женщин. В серии 1 исследовано 50 женщин, в серии 2 — 70 женщин, часть из которых была исследована и в серии 1. Кровь получали с личного согласия исследуемых в женской консультации №9 г. Кирова и в Кировском областном клиническом перинатальном центре. Для этого использовали вакуумные пробирки с Na-гепарином, объемом 6 мл. («Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., Ltd.»). У всех женщин по аналогии с методикой определения адренореактивности эритроцитов [14, 15], определяли изменение  $VNA_{МА}$  или  $VNA_{ФГА}$  под влиянием гистамина ( $10^{-8}$ – $10^{-4}$  г/мл) в сравнении с действием раствора Кребса (фоновое  $VNA_{МА}$  или фоновое  $VNA_{ФГАф}$ ). В серии 1 агглютинацию эритроцитов у резус-положительных женщин проводили с использованием изосероклона ТМ анти-D IgM, или анти-D IgM — реагента («МеДи-Клон», С.-Петербург), а у резус-отрицательных женщин со II, III, IV группами крови агглютинацию индуцировали цоликлоном анти-AB (ООО «Гематолог», Москва). В серии 2 агглютинацию эритроцитов индуцировали солевым экстрактом, содержащим фитогемагглютинин фасоли обыкновенной (ФГАф). Для этого семена фасоли подвергали измельчению, и согласно методике [13, 17], 1 г навески семян разводили в 50 мл раствора Кребса и выдерживали при  $4С^{\circ}$  не менее 24 ч. После фильтрования экстракт использовали в течение 1–3 дней. Конкретная реализация исследования заключалась в том, что на плоскость стеклянными глазными пипетками наносили три капли: 1) каплю гепаринизированной крови, 2) каплю раствора Кребса (контроль) или каплю исследуемого вещества или веществ (опыт), 3) каплю индуктора агглютинации, т.е. моноклональные антитела или солевой экстракт фасоли. Затем смешивали стеклянной палочкой 1-ю и 2-ю капли, а через 10 с к ним примешивали 3-ю каплю, т.е. индуктор агглютинации, и с этого момента определяли  $VNA$  эритроцитов по появлению ее первых визуальных признаков. В работе использовали гистамин, 97% (Acros organics, USA), дидрогестерон (Дюфастон, Abbott, Нидерланды), эстрадиола валерат (препарат Прогинова; Дельфарм Лилль С.А.С., Франция), цетиризин (препарат Цетрин; «Д-р Редди'с Лаботорис Лтд», Индия) и фамотидин (ООО «Озон», Россия). Раствор Кребса имел состав (мМ): NaCl — 136; KCl — 4,7; CaCl<sub>2</sub> — 2,52; MgCl<sub>2</sub> — 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 0,6; NaHCO<sub>3</sub> — 4,7; глюкоза — 11; pH — 7,4. Результаты исследования выражали в виде медианы, а также 25 и 75 процентилей, а различия с контролем оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона, используемого, как известно [20], для зависи-

мых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и обсуждение

В серии 1 показано, что медиана, 25 и 75 центили значений фонового  $VNA_{МА}$  у беременных I, II и III триместра, у женщин с УПР и у рожениц составили соответственно — 16 (13; 18) с, 11 (10; 5) с, 16 (15; 0) с, 14 (14; 14) с и 14 (12; 21) с, т.е. они не зависели от этапа репродуктивного процесса. Гистамин ( $10^{-8}$ – $10^{-4}$  г/мл) ни в одной из пяти групп не вызывал статистически значимого изменения фонового  $VNA_{МА}$ . Дидрогестерон ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл), как правило, не влиял на  $VNA_{МА}$ , и лишь в концентрации  $10^{-7}$  г/мл статистически значимо ( $p < 0,05$  по критерию Уилкоксона) повышал  $VNA_{МА}$  у беременных женщин во II триместре до 116 (108; 171)% от фонового  $VNA_{МА}$ . В концентрации, равной  $10^{-6}$  г/мл, дидрогестерон во всех группах сохранял рефрактерность эритроцитов к гистамину ( $10^{-8}$ – $10^{-4}$  г/мл), т.е. не влиял на гистаминореактивность. Эстрадиола валерат ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) также во всех группах не оказывал влияния на фоновое  $VNA_{МА}$ , а в концентрации  $10^{-6}$  г/мл он не влиял на гистаминореактивность эритроцитов. Таким образом, агглютационный тест, проводимый в условиях индукции агглютинации моноклональными антителами, не позволил выявить влияние гистамина, дидрогестерона, эстрадиола валерата, а также их смеси с гистамином на латентное время индукции агглютинации у женщин всех исследованных нами групп. Вместе с тем, ранее использование этого метода позволило оценить адренореактивность эритроцитов беременных женщин [16, 17]. Это означает, что, либо в эритроците отсутствуют рецепторы гистамина, а также мембранные рецепторы прогестерона и эстрадиола, либо используемый метод оказался нечувствительным к выявлению изменений в состоянии эритроцита под влиянием указанных веществ. Результаты серии 2 показали, что последнее предположение более правильно.

Действительно (табл. 1 и 2), в условиях индукции агглютинации с помощью ФГАф, медианы фонового  $VNA_{ФГАф}$  у беременных I, II и III триместра, у женщин с УПР и у рожениц составили соответственно 23 с, 23 с, 32 с, 28 с и 19 с, т.е. при беременности имеет место статистически значимый рост фонового  $VNA_{ФГАф}$ , т.е. снижение скорости иммунных реакций. Гистамин ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл; — далее Г-8, -7, -6, -5) не влиял на  $VNA_{ФГАф}$  у беременных в I триместре, и у рожениц, но статистически значимо повышал  $VNA_{ФГАф}$  у беременных во II триместра — до 116–128% от фонового  $VNA_{ФГАф}$  (Г-8, -7, -6 и -5), в III триместре — до 109–113% (Г-8, -5) и у женщин с УПР — до 114–153% (Г-8, -7, -6, -5). Косвенно это означает, что эритроциты женщин содержат гистаминовые рецепторы, причем, эффективность их активации сравнительно высо-

кая у беременных во II триместре и, в меньшей степени, в III триместре, а также у женщины с УПР, но не у рожениц. Дидрогестерон ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл, далее — Д-9, -8, -7, -6) сам по себе не влиял на  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  у беременных в I и III триместрах и у женщин с УПР, но повышал  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  у беременных во II триместре — до 109% (Д-9) и у рожениц до 126–138% (Д-9, -8, -7, -6). Эффект дидрогестерона развивался в течение короткого времени (20–30 с), что позволяет рассматривать его как негеномный эффект, в основе которого лежит активация мембранных рецепторов прогестерона (mPR). На сегодня убедительно доказано их наличие во многих клетках и существование не менее пяти его изоформ, включая альфа-, бета-, гамма-, дельта-, и эпсилон-mPR. [21, 22] Очевидно, что у рожениц эффективность активации этих рецепторов возрастает по сравнению с беременными женщинами. Смесь дидрогестерона ( $10^{-6}$  г/мл) и гистамина ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл) не меняла  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  у беременных в I триместре, у женщин с УПР и у рожениц, но статистически значимо повышала его у беременных во II триместре — до 116–119% (Г-6, -5) и у беременных в III триместре до 109–114% (Г-8, -7, -6). Сопоставление эффекта гистамина и смеси гистамина с дидрогестероном (табл. 2) выявило, что дидрогестерон блокирует способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ . Это отмечено для беременных во II триместре в отношении гистамина Г-8 и Г-7, в III триместре (Г-5) и у женщин с УПР (Г-8, -7, -6, -5). В отдельных случаях дидрогестерон, наоборот, усиливал способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ , что установлено у беременных во II триместре (Г-7), либо сохранял высокую способность гистамина повышать  $VNA$ , что отмечено у беременных в III триместре (Г-8). Во многих случаях дидрогестерон сохранял рефрактерность эритроцитов к гистамину. Это отмечено у беременных в I триместре (Г-8, -7, -6, -5) и у рожениц (Г-8, -7, -6, -5). Следовательно, дидрогестерон негеномно модулирует (в основном, блокирует) реакцию эритроцитов на гистамин. Ранее нами было показано [16], что дидрогестерон не влияет на  $VNA_{\text{МА}}$  у беременных женщин и женщин с УПР, но снижает его у рожениц. И одновременно он снижал эффективность активации бета-адренорецепторов (АР) эритроцитов женщин с УПР и рожениц, но не влиял на этот показатель у беременных женщин. При исследовании СОЭ гепаринизированной венозной крови было показано [23], что дидрогестерон снижает СОЭ у беременных женщин (Д-7), а также у беременных с УПР (Д-9, -8) и рожениц (Д-8). Все это означает, что в условиях *in vivo* прогестерон может негеномно модулировать эффективность активации рецепторов ряда БАВ, рецепторы которых ассоциированы с G-белком.

Показано (табл. 1 и 2), что эстрадиол ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл, далее Э-9, ..., Э-6), не влияет на  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  у беременных (I и II триместры) и рожениц, но статистически зна-

чимо повышает его у беременных в III триместре — до 130% (Э-8) и у женщин с УПР — до 152–159% (Э-9, -8, -7, -6). Учитывая скорость этих изменений, можно говорить о негеномном эффекте эстрадиола. Этот эффект, с учетом данных литературы [24, 25], может реализоваться за счет активации мембранных рецепторов эстрогенов (mER), в том числе mER $\alpha$  и mER $\beta$  (также известных как ESR1 и ESR2) и эстрогенового рецептора 1, ассоциированного с G-белком (известен как GPR30). Смесь эстрадиола ( $10^{-6}$  г/мл) и гистамина ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл) не меняла  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  во всех группах, за исключением женщин с УПР, у которых она повышала  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  на 121% от фонового  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  (Г-7). Сопоставление эффекта гистамина и гистамина в смеси с эстрадиолом показало (табл. 2), что эстрадиол блокирует способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ , что отмечено для беременных-II (Г-8, -7, -6, -5) и для женщин с УПР (Г-6, -5), либо сохраняет рефрактерность к гистамину, что отмечено для беременных I (Г-8, -7, -6, -5), -III (Г-8, -7), для женщин с УПР (Г-6, -5) и для рожениц (Г-8, -7, -6, -5). Это означает, что эстрадиол, активируя mER, подобно дидрогестерону, снижает реакцию эритроцитов на гистамин. Ранее нами было показано, что эстрадиола валерат не влияет на  $VNA_{\text{МА}}$  беременных женщин, женщин с УПР и у рожениц, но снижает эффективность активации бета-АР у женщин с УПР и рожениц, не влияя на этот показатель у беременных женщин [16]. Кроме того, в нашей лаборатории было показано [23], что эстрадиола валерат не влияет на СОЭ у беременных женщин и рожениц, но снижает ее у женщин с УПР (Э-9, -8, -7, -6). Все это означает, что в условиях *in vivo* эстрадиол может негеномно модулировать эффективность активации рецепторов, ассоциированных с G-белком.

Влияние гистамина ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл) на  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  в условиях блокады H<sub>2</sub>-рецепторов фамотидином ( $10^{-6}$  г/мл) было оценено в опытах с эритроцитами венозной крови беременных (II триместр) и женщин с УПР (всего n=10), т.е. у женщин, у которых, как отмечалось выше, гистамин статистически значимо повышает  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ . Показано (рис, панель А), что и в этой серии опытов гистамин статистически значимо повышает  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ , в том числе в концентрациях  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  г/мл соответственно до 114 (102; 125)%, 112 (104; 125)%, 118 (102; 135)% и 109 (105; 134)%, от фонового  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ . Сам по себе фамотидин незначительно, но статистически значимо снижал  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  — до 88 (85; 92)%. Смесь, содержащая фамотидин ( $10^{-6}$  г/мл) и гистамин ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл), статистически значимо снижала  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  — соответственно до 83 (80; 86)%, 85 (82; 90)%, 83 (80; 87)% и 85 (83; 91)% от фонового  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ . Эти значения, однако не отличались от значений  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ , наблюдаемых при действии фамотицина. Следовательно, гистамин на фоне фамотицина, т.е. при блокаде H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепто-

ров не повышает  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ , а даже проявляет тенденцию к снижению этого показателя. Косвенно, эти данные означают, что способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  связано с активацией  $H_2$ -рецепторов эритроцитов.

В аналогичных опытах, проведенных с эритроцитами рожениц, получены иные результаты (рис, панель Б). В этих опытах исходно гистамин ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл), как и описано было выше, не изменял  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ . Фамотидин ( $10^{-6}$  г/мл) также не изменял этот показатель. Однако смесь, содержащая фамотидин ( $10^{-6}$  г/мл) и гистамин ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл), повышала  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  соответственно до 118 (101; 133)%, 129 (98; 135)%, 120 (105; 141)% и 118 (106; 134)%. Однако это повышение было статистически незначимо. Таким образом, если исходно эритроцит не отвечает на воздействие гистамина, то и на фоне блокады  $H_2$ -рецепторов он тоже не будет отвечать. Это косвенно подтверждает наше представление о том, что способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  обусловлена активацией  $H_2$ -рецепторов.

Опыты с цетиризином (препарат Цетрин) были проведены с эритроцитами беременных женщин-II. В этих исследованиях гистамин статистически значимо повышал  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  лишь в концентрации  $10^{-8}$  г/мл — до 113 (103% 125)%. Цетиризин не изменял  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ . На его фоне гистамин во всех концентрациях, включая  $10^{-8}$  г/мл, не изменял  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ . Это означает, что способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  связана не только с активацией  $H_2$ -рецепторов, но и с акти-

вацией  $H_1$ -рецепторов. Таким образом, можно заключить, что способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  обусловлена активацией гистаминовых рецепторов, среди которых, вероятно, основную роль играет  $H_2$ -рецепторы. Это согласуется с представлением о наличии в эритроцитах гистаминовых рецепторов [7–9], в том числе  $H_2$ -рецепторов [7, 8]. Вопрос о механизмах, лежащих в основе способности гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ , требует дополнительных исследований. Не исключено, что конечным звеном сигнального пути, запускаемого при активации  $H$ -рецепторов, являются Ca-активируемые калиевые каналы ИК-типа, или Гардош-каналы, наличие которых в эритроцитах общепризнано [26]. Результаты наших исследований показывают, что изменения хемореактивности (в том числе и гистаминореактивности) эритроцитов женщин при беременности и в родах отражают негеномное действие прогестерона и эстрогенов. Эти гормоны в считанные секунды за счет воздействия на селективные для них мембранные рецепторы, ассоциированные с G-белком, модулируют эффективность активации других рецепторов, также ассоциированных с G-белком, например,  $H$ -рецепторов. По этой причине эритроцит и является удачным «зеркалом» состояния системы регуляции СДМ. Полагаем, что усовершенствование тест-систем, например, создание прибора, автоматически регистрирующего кинетику индукции агглютинации, т.е. анализатора  $VNA$ , позволит более широко оценивать хемореактивность эритроцитов в акушерской практике.

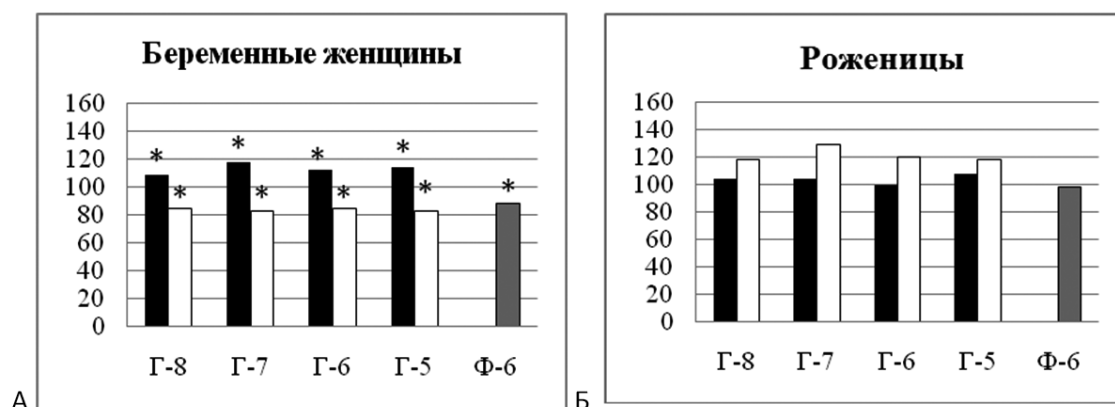


Рис. Медианы времени начала агглютинации эритроцитов беременных (II триместр, панель А) женщин и рожениц (1 период, панель Б) в условиях индукции агглютинации фитогемагглютинином фасоли ( $VNA_{\text{ФГАФ}}$  в % фоновому  $VNA_{\text{ФГАФ}}$ ) при действии гистамина ( $10^{-8}$ , ...,  $10^{-5}$  г/мл, соответственно Г-8, .. Г-5; — первые столбцы), гистамина совместно с фамотодином ( $10^{-6}$  г/мл; вторые столбцы) и фамотидина ( $10^{-6}$  г/мл, Ф-6; одиночный столбец справа) \* различие с фоновым  $VNA_{\text{ФГАФ}}$  статистически значимо ( $p < 0,05$ .) по критерию Уилкоксона.

Fig. The medians of the start time of agglutination (STA) of erythrocytes of pregnant women (II trimester, panel A) and of parturient women (1 period, panel B) under the conditions of induction of agglutination by phytohemagglutinin bean ( $STA_{\text{PGAb}}$ ) in % of background ( $STA_{\text{PGAb}}$ ) under the action of histamine ( $10^{-8}$ , ...,  $10^{-5}$  g/ml, respectively, Г-8, .. Г-5, first columns), histamine together with famotidine ( $10^{-6}$  g/ml, second columns) and famotidine ( $10^{-6}$  g/ml, Ф-6; single column on the right). \* the difference with the background of  $STA_{\text{PGAb}}$  is statistically significant ( $p < 0,05$ ) by the Wilcoxon test



### Заключение

Тест агглютинации эритроцитов, в котором индуктором агглютинации были моноклональные антитела (МА), оказался неинформативным с точки зрения оценки гистамино-, прогестероно- и эстрогенореактивности эритроцитов. Исследование  $VNA_{\text{ФГАф}}$  эритроцитов, т.е. в условиях индукции агглютинации солевым экстрактом семян фасоли, содержащим ФГАф, оказалось более информативным. В частности, с помощью этого теста установлено, что гистамин ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл) повышает  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных женщин (II и III триместр) и у женщин с УПР, не перешедших в ПР, но не изменяет этот показатель у рожениц. Следовательно, у женщин гистаминореактивность эритроцитов зависит от этапа репродуктивного процесса. Реакция эритроцитов на гистамин блокируется антагонистом  $H_2$ -рецепторов фамотицином ( $10^{-6}$  г/мл) и, в меньшей степени, антагонистом  $H_1$ -рецепторов цетиризиним (цетрином), т.е. ответ эритроцитов на гистамин обусловлен преимущественно активацией  $H_2$ -рецепторов. Судя по  $VNA_{\text{ФГАф}}$ -тесту, эритроциты женщин содержат мембранные рецепторы прогестерона (mPR) и эстрогенов (mER), эффективность активации которых также зависит от этапа репродуктивного процесса. Действительно дидрогестерон ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) не влияет на  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных женщин и женщин с УПР, но повышает  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у рожениц. Эстрадиола валерат ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл), наоборот, не изменяет  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у рожениц, но повышает  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных женщин (III триместр), у женщин с УПР. Оба препарата негеномно снижают гистаминореактивность эритроцитов, т.е. блокируют способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАф}}$ . Не исключено, что противовоспалительное действие прогестерона и эстрогенов в определенной степени связано с негеномной блокадой гистаминовых рецепторов клеток различной локализации, в том числе миоцитов матки. Полагаем, что исследование гистаминореактивности с помощью агглютинационного теста, в котором агглютинация индуцируется фитогемагглютином фасоли (ФГАф), перспективна (особенно, при использовании очищенного ФГАф) для оценки вероятности перехода УПР в ПР и для изучения механизмов негеномного действия стероидных гормонов.

### Выводы

1. Тест агглютинации эритроцитов, в котором она индуцируется солевым экстрактом семян фасоли, содержащим ФГАф, судя по такому показателю, как время начала агглютинации ( $VNA_{\text{ФГАф}}$ ), позволяет оценить реакцию эритроцитов беременных женщин и рожениц на гистамин ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  г/мл) и на водорастворимые аналоги прогестерона (препарат Дидрогестерон,  $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) и эстрогена (эстрадиола валерата,  $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл), а также выявить зависимость этой реакции от этапа репродуктивного процесса и наличия у женщин угрозы преждевременных родов (УПР).

2. Гистамин повышает  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных женщин (II и III триместры и у женщин с УПР, но не изменяет этот показатель у беременных в I триместре и у рожениц. Способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАф}}$  блокируется антагонистом  $H_2$ -рецепторов фамотицином ( $10^{-6}$  г/мл) и, в меньшей степени, антагонистом  $H_1$ -рецепторов цетиризиним (цетрином), т.е. ответ эритроцитов на гистамин обусловлен преимущественно активацией  $H_2$ -рецепторов и, в меньшей степени — активацией  $H_1$ -рецепторов

3. Получены косвенные доказательства наличия в эритроцитах беременных женщин и рожениц мембранных рецепторов прогестерона (mPR) и эстрогенов (mER), эффективность активации которых также зависит от этапа репродуктивного процесса: дидрогестерон повышает  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных-II и у рожениц, не влияя на него у беременных-I — III и при УПР, а эстрадиола валерат повышает  $VNA_{\text{ФГАф}}$  у беременных-III и у женщин при УПР, не изменяя его у рожениц. При этом оба препарата снижают гистаминореактивность эритроцитов, т.е. блокируют способность гистамина повышать  $VNA_{\text{ФГАф}}$ , что отмечено для беременных и у женщин при УПР. Это можно расценивать как проявление противовоспалительного эффекта прогестерона и эстрадиола, реализуемого негеномным путем.

Таблица 1

Статистически значимые (по критерию Уилкоксона,  $p < 0,05$ ) изменения времени начала агглютинации эритроцитов, индуцируемой фитогемагглютином фасоли ( $\text{ВНА}_{\text{ФГАФ}}$ ) беременных женщин и рожениц при воздействии гистамина ( $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  г/мл), дидрогестерона ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл), эстрадиола валерата ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) и смеси гистамина ( $10^{-8}$ , ...,  $10^{-5}$  г/мл) с дидрогестероном ( $10^{-6}$  г/мл) или с эстрадиола валератом ( $10^{-6}$  г/мл), в % к фоновому  $\text{ВНА}_{\text{ФГАФ}}$  (серия 2)

Table 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 ( $\text{STA}_{\text{PHAB}}$ ) of pregnant women and women in labor in during exposure to histamine ( $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  g/ml), dydrogesterone ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  g/ml), estradiol valerate ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  g/ml) and a mixture of histamine ( $10^{-8}$ , ... ,  $10^{-5}$  g/ml) with dydrogesterone ( $10^{-6}$  g/ml) or with estradiol valerate ( $10^{-6}$  g/ml), in % of the background  $\text{STA}_{\text{PHAB}}$  (series 2).

Воздействие/ influence	Группы женщин / Study groups				
	Беременные, I три- местр/ Pregnant, I trimester 4–12,5 недель/ weeks n=10	Беременные, II три- местр/ Pregnant, II trimester 13–24 не- дель/ weeks n=10	Беременные, III триместр/ Pregnant, III trimester 29–37 недель/ weeks n=10	Женщины с УПР/ Women with TPL 24–35 недель / weeks n=10	Роженицы, I пе- риод / Women in labor, I period n=10
Раствор Кребса/ Krebs solution	23 (17;44)с	23 (17;31)с	32 (23;57)с	28 (24;53)с	19 (16;22)с
Гистамин Д / Histamine D	Нет/No	▲-8 122(113;130) ▲-7 122(113;130) ▲-6 127(114;140) ▲-5 116(111;132)	▲-8 113(103;122) ▲-5 109(104;125)	▲-8 128(109;145) ▲-7 114 (104; 134) ▲-6 121(113;141) ▲-5 131(109; 144)	Нет/No
Гистамин Э / Histamine E	Нет /No	▲-8 128(112;140) ▲-7 128(106;137) ▲-6 128(121;147) ▲-5 125(115;138)	Нет/No	▲-8 141(113;180) ▲-7 133(109;156) ▲-6 153(107;168) ▲-5 118(105;144)	Нет/No
Дидрогестерон / Dydrogesterone	Нет/No	▲-9 109(103;140)	Нет/No	Нет/No	▲-9 138(129;158) ▲-8 126(110;173) ▲-7 133(114;155) ▲-6 133(111;164)
Дидрогесте- рон +гистамин / Dydrogesterone + histamine	Нет/No	▲ Г-6 116(105;124) ▲ Г-5 119(104;136)	▲ Г-8 114(102;137) ▲ Г-7 114(108;144) ▲ Г-6 109(102;148)	Нет/No	Нет/No
Эстрадиола ва- лерат/ Estradiol valerate	Нет/No	Нет/No	▲-8 130(99;173)	▲-9 159 (112; 187) ▲-8 155(106; 168) ▲-7 152 (109; 176) ▲-6 154(113;173)	Нет/No
Estradiol valerate + histamine	Нет/No	Нет/No	Нет/No	▲ Г-7 121(99; 133)	Нет/No

Примечание: ▲ — повышение  $\text{ВНА}_{\text{ФГАФ}}$ ; Г-8, -7, -6, -5 — гистамина в концентрациях соответственно  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ , и  $10^{-5}$  г/мл; Д — из опытов с дидрогестероном, Э — из опытов с эстрадиолом. УПР — угроза преждевременных родов. Значение показателей даны в виде медианы, 25 и 75 перцентилей/

Note: ▲ — increase of  $\text{STA}_{\text{PHAB}}$ ; H-8, -7, -6, -5 — histamine in concentrations of  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ , and  $10^{-5}$  g/ml, respectively; D — from experiments with dydrogesterone, E — from experiments with estradiol; TPL — threatened premature labor. Value of 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 гистамина ( $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  г/мл) повышать ВНА<sub>ФГАФ</sub>  
 Table 2  
 Pattern of influences of dydrogesterone ( $10^{-6}$  g/ml) and estradiol valerate ( $10^{-6}$  g/ml) on the ability of histamine ( $10^{-8}$ , ...,  $10^{-5}$  g/ml) to increase of STA<sub>PHAb</sub>

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
Дидрогестерон ( $10^{-6}$ г/мл) / Dydrogesterone ( $10^{-6}$ g/ml)					
▼ Снижает / ▼ Reduces	-	Г-8, -7	Г-5	Г-8,-7,-6,-5	-
▲ Повышает / ▲ Enhances	-	Г-7	-	-	-
— Сохраняет #/ — Retain#	Г-8,-7,-6,-5	Г-6, -5	Г-8	-	Г-8,-7,-6,-5
Эстрадиола валерат ( $10^{-6}$ г/мл) / Estradiol valerate ( $10^{-6}$ g/ml)					
▼ Снижает / ▼ Reduces	-	Г-8,-7,-6,-5	-	Г-6, -5	-
▲ Повышает / ▲ Enhances	-	-	-	-	-
— Сохраняет #/ — Retain	Г-8,-7,-6,-5	-	Г-8,-7,-6,-5	Г-8,-7	Г-8,-7,-6,-5

Примечание: \* повышает, а том числе индуцирует способность окситоцина снижать ВНА<sub>ФГАФ</sub> (выделено жирностью) или усиливает эту способность # — сохраняет высокой (выделено жирным) или низкой.

Note: \* increases in particular induces the ability of oxytocin to Reduces STA<sub>PHAb</sub> (allocated in fat content) or enhances this ability. # — Retain high (allocated in fat content) or low.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ravanos K, Dagklis T, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Prapas Y, Prapas N. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31 (9): .679-683 [PMID: 26303116 DOI: 10.3109/09513590.2015.1076783].
- Gao L, Wang G, Liu WN, Kinser H, Franco HL, Mendelson Cr. Reciprocal feedback between mir-181a and e2/era in myometrium enhances inflammation leading to labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101 (10) : 3646-3656. [PMID: 27459534 DOI: 10.1210/jc.2016-2078]
- 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): 5-14
- Циркин В.И., Дворянский С.А Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции).- Киров, 1998.
- Thurmond RL, Venable J, Savall B, La D, Snook S, Dunford PJ, Edwards JP. Clinical development of histamine H4 receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 241:301-320.[PMID:28233185 DOI: 10.1007/164\_2016\_130]
- Szelag A, Merwid-Lad A, Trocha M. [Histamine receptors in the female reproductive system. Part II. The role of histamine in the placenta, histamine receptors

## REFERENCES

- Ravanos K., Dagklis T., Petousis S., Margioulas-Siarkou C., Prapas Y., Prapas N. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31 (9): .679-683 [PMID: 26303116 DOI: 10.3109/09513590.2015.1076783].
- Gao L., Wang G., Liu W.N., Kinser H., Franco H.L., Mendelson Cr.. Reciprocal feedback between mir-181a and e2/era in myometrium enhances inflammation leading to labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101 (10) :3646-3656. [PMID: 27459534 DOI: 10.1210/jc.2016-2078]
- Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu, Khlybova S.V. Beta-adrenoreceptor inhibitory mechanism and its role in the regulation of uterine contractile activity in pregnant women and parturient women (literature review).] *Ural'skij medicinskij zhurnal.* [The Urals Medical Journal]. 2014; (4): 5-14 (in Russ)
- Tsirkin V.I., Dvoryanskij S.A Contractil activity of the uterus (mechanisms of regulation). *Kirov, 1998.* (in Russ)
- Thurmond RL, Venable J, Savall B, La D, Snook S, Dunford PJ, Edwards JP. Clinical development of histamine H4 receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 241:301-320.[PMID:28233185 DOI: 10.1007/164\_2016\_130]

- and the uterus contractility]. [Article in Polish] *Ginekol Pol.* 2002; 73 (7): .636-644. [PMID:12369287]
7. Mozdarani H. Radioprotective properties of histamine H2 receptor antagonists: present and future prospects. *J Radiat Res.* 2003; 44 (2):.145-149. [PMID: 13678344]
  8. Wagner MC, Eckman JR, Wick TM. Histamine increases sickle erythrocyte adherence to endothelium. *Br J Haematol.* 2006; 132 (4):.512-522. [PMID: 16412024 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05880.x]
  9. Signoretto E, Castagna M, Al Mamun Bhuyan A, Lang F. Stimulating Effect of terfenadine on erythrocyte cell membrane scrambling. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 38 (4): 1425-1434. [PMID: 27035465 DOI: 10.1159/000443085]
  10. Schneider EH, Seifert R. Pharmacological characterization of human histamine receptors and histamine receptor mutants in the sf9 cell expression system. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 241: 63-118. [PMID 28233175 DOI: 10.1007/164\_2016\_124]
  11. 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) *Журнал . мед.-биол. исследований.* 2017; 5 (2): С. 21–36. [DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.2.21].
  12. 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
  13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Циркин В.И., Бышева, М.В, Чистякова Л.В., Дмитриева С.Л., Черепанова Т.В, Братухина О.А., Костяев А.А., Марьина А.В. Влияние прогестерона и эстрогена на скорость агглютинации и адренореактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц *Медицинский альманах.* 2015; (4/39):.52-55.
  6. Szelag A., Merwid-Lad A., Trocha M. Histamine receptors in the female reproductive system. Part II. The role of histamine in the placenta, histamine receptors and the uterus contractility. [Article in Polish] *Ginekol Pol.* 2002;73 (7): .636-644.[PMID: 12369287]
  7. Mozdarani H. Radioprotective properties of histamine H2 receptor antagonists: present and future prospects. *J Radiat Res.* 2003; 44 (2):.145-149. [PMID: 13678344]
  8. Wagner M.C., Eckman J.R., Wick T.M. Histamine increases sickle erythrocyte adherence to endothelium. *Br J Haematol.* 2006; 132 (4):.512-522. [PMID: 16412024 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05880.x]
  9. Signoretto E, Castagna M, Al Mamun Bhuyan A, Lang F. Stimulating Effect of terfenadine on erythrocyte cell membrane scrambling. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 38 (4): 1425-1434. [PMID: 27035465 DOI: 10.1159/000443085]
  10. Schneider E.H., Seifert R. Pharmacological characterization of human histamine receptors and histamine receptor mutants in the sf9 cell expression system. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 241: 63-118. [PMID 28233175 DOI: 10.1007/164\_2016\_124]
  11. 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)
  12. 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)
  13. 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. No. 103 (4), pp. 468-480 (in Russ)
  14. Volodchenko A.I., Tsirkin 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. Vol. 13 (6), pp. 10-15 (in Russ)
  15. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Volodchenko A.I. The mechanism of increasing of the agglutination rate of

17. Циркин В.И., Мар'ина 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; (5/45): 67-71.
18. 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):15-25.
19. Махнева А. И., Безмельцева О. М. Мойсенко Н.А., Циркин В.И., Дмитриева С.Л., Попова В.С., Черепанова Т.В., Хлыбова С.В. Влияние адреналина на скорость агглютинации эритроцитов человека, вызванную фитогемагглютинином Медицинский альманах. 2014; (5): 77 -80. .
20. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Перевод. с английского. М., Практика, 1999. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Perevod. s anglijskogo. M., Praktika, 1999. 459 s
21. 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].
22. 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].
23. Филимонова М. С., Безмельцева О. М. Влияние прогестерона и эстрогена на скорость оседания эритроцитов беременных женщин и рожениц // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов : Материалы VI всероссийской молодежной научной конференции, Киров: ВятГГУ, 2014.: 113-117.
24. Welsh T, Johnson M, Yi L, Tan H, Rahman R, Merlino A, Zakar T, Mesiano S. Estrogen receptor (ER) expression and function in the pregnant human myometrium: estradiol via ER $\alpha$  activates ERK1/2 signaling in term myometrium. Endocrinol. 2012; 212 (2): .227-238. [PMID: 22068927 DOI: 10.1530/JOE-11-0358].
25. Prabhushankar R, Krueger C, Manrique C.. Membrane estrogen receptors: their role in blood pressure regulation and cardiovascular disease. Curr Hypertens Rep. 2014; 16 (1). art. 408.[PMID: 24343167 DOI: 10.1007/s11906-013-0408-6].
26. Wesseling MC, Wagner-Britz L, Nguyen DB, Asanidze S, Mutua J, Mohamed N, Hanf B, Ghashghaeinia M, Kaestner L, Bernhardt I. Novel insights in the regulation of phosphatidylserine exposure in human red blood cells. 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)
16. Tsirkin V.I., Bysheva M.V, Chistyakova L.V., Dmitrieva S.L., Cherepanova T.V, Bratukhina O.A., Kostyaev A.A., Mar'ina A.V. The effect of progesterone and estrogen on agglutination rate and adrenoreactivity of erythrocytes in pregnant women and parturient women. Medicinskij al'manah. = Medical Almanac. 2015. No. (4/39), pp. 52-55. (in Russ)
17. Tsirkin V.I., Mar'ina A.V., Kostyaev A.A., Bratuhina O.A., Dmitrieva S.L. Cherepanova T.V, Bezmel'tseva O.M.. 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)
18. Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L., Bratukhina O.A., Popova V.S., Zajtseva O.O., Khudyakov A.N., Shushkanova E.G. Erythrocytes, platelets as indicators of the course of pregnancy, labor and the state of the beta-adrenoreceptor inhibitory mechanism (Review of the literature). Ural'skij medicinskij zhurnal = The Urals Medical Journal. 2015. No. 5, pp. 15-25. (in Russ)
19. Makhneva A.I., Bezmel'tseva O.M. Mojsenko N.A., Tsirkin V.I, Dmitrieva S.L., Popova V.S., Cherepanova T.V., Khlybova S.V. The influence of adrenaline on the agglutination rate of human erythrocytes caused by phytohemagglutinin]Medicinskij al'manah. Medical almanac. 2014. No. (5), pp. 77-80 (in Russ)
20. Glants S. Medico-biological statistics. Transfer. from English. M., Praktika, [M., Practice], 1999. (in Russ)
21. 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].
22. Valadez-Cosmes P, Vázquez-Martínez E.R., 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].
23. Filimonova M.S., Bezmel'tseva O.M. Influence of progesterone and estrogen on the rate of erythrocyte sedimentation in pregnant women and parturient women. Questions of fundamental and applied physiology in the studies of university students: Proceedings of the VI All-Russian Youth Scientific Conference, Kirov: VyatGGU, 2014, pp. 113-117. (in Russ)
24. Welsh T, Johnson M, Yi L, Tan H, Rahman R, Merlino A, Zakar T, Mesiano S. Estrogen receptor (ER) expression and function in the pregnant human myometrium: estradiol via ER $\alpha$  activates ERK1/2 signaling in term myometrium. Endocrinol. 2012; 212 (2):

Cell Physiol Biochem. 2016; 39 (5) 1941-1954.[PMID: 27771709 DOI: 10.1159/000447891].

. 227-238. [PMID: 22068927 DOI: 10.1530/JOE-11-0358].  
 25. Prabhushankar R., Krueger C., Manrique C. Membrane estrogen receptors: their role in blood pressure regulation and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16 (1). art. 408.[PMID: 24343167 DOI: 10.1007/s11906-013-0408-6].  
 26. Wesseling M.C., Wagner-Britz L., Nguyen D.B., Asanidze S., Mutua J., Mohamed N., Hanf B., Ghashghaieinia M., Kaestner L., Bernhardt I. Novel insights in the regulation of phosphatidylserine exposure in human red blood cells. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 39 (5) 1941-1954.[PMID: 27771709 DOI: 10.1159/000447891].

#### 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

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

kuanisimov@mail.ru

Чистякова Любовь Викторовна

Институт биологии и биотехнологии Вятского государственного университета

Студент

Российская Федерация, 610000, Киров, ул. Ленина, 36

luba\_chistiakova@mail.ru

Бышева Мария Владимировна

Институт биологии и биотехнологии Вятского государственного университета

Студент

Российская Федерация, 610000, Киров, ул. Ленина, 36

mbysheva@mail.ru

Вырво Анна Валерьевна

Институт биологии и биотехнологии Вятского государственного университета

#### 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

Lubov V. Chistyakova

Institute of Biology and Biotechnology of Vyatka State University

Student

Russian Federation, 610000, Kirov, ul. Lenina, 36

luba\_chistiakova@mail.ru

Mariya V. Bysheva

Institute of Biology and Biotechnology of Vyatka State University

Student

Russian Federation, 610000, Kirov, ul. Lenina, 36

mbysheva@mail.ru

Anna V. Vyrvo

Department of Biology and Methods of Teaching of Biology of the Institute of Biology and Biotechnology of Vyatka State University

Graduate student

Russian Federation, 610000, Kirov, Lenin street, 36

minysha1988@mail.ru



Аспирант кафедры биологии и методики преподавания биологии  
Российская Федерация, 610000, Киров, ул. Ленина, 36  
minysha1988@mail.ru

Бушкова Елена Николаевна  
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  
Кандидат медицинских наук, 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  
Кандидат медицинских наук, 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

Elena N. Buskova  
Institute of Biology and Biotechnology of Vyatka State University  
Graduate student  
Russian Federation, 610000, Kirov, 36 Moskovsky St.  
Biology of the Vyatka State University  
Physiologist of the Department of Biology and Methods of Teaching  
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

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