

УДК 612.112.9.91.

*В.И. Циркин^{1,2}, К.Ю. Анисимов³, Е.Г. Шушканова¹, А.Г. Колпаков¹,
Е.Э. Душина¹, Е.Н. Бушкова¹, М.В. Бышева¹, Т.В. Черепанова⁴*

ПРИРОДА ПОВЫШЕНИЯ СКОРОСТИ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ У ЖЕНЩИН ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ Вятский государственный университет, г. Киров, Российская Федерация;

² Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Российская Федерация;

³ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

⁴ Женская консультация № 9, г. Киров, Российская Федерация

*V.I. Tsirkin^{1,2}, K.Yu. Anisimov³, E.G. Shushkanova¹, A.G. Kolpakov¹,
E.E. Dushina¹, E.N. Bushkova¹, M.V. Bysheva¹, T.V. Cherepanova⁴*

THE NATURE OF INCREASING OF THE ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE IN PREGNANT WOMEN

¹ Vyatka State University, Kirov, Russian Federation;

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

³ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

⁴ Women's consultation No9, Kirov, Russian Federation

Резюме. Цель работы — оценить роль Са-активируемых калиевых каналов (Гардош-каналов) и половых гормонов в повышении скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у женщин при беременности. **Материал и методы исследования.** Исследовали гепаринизированную венозную кровь 13 женщин с неосложненным течением беременности (7-37 недель) и гепаринизированную смешанную (из сердца) кровь 10 небеременных (фаза метаэструса) и 4 беременных (5,7,7 и 21 д) крыс. СОЭ определяли модифицированным методом Панченкова (без цитрата натрия). Использовали методические приемы, направленные на снижение активности Гардош-каналов эритроцитов, в том числе связывание ионов Са²⁺ цитратом натрия (290 мМ), или за счет ингибирования входа ионов Са²⁺ верапамилем (10⁻¹⁰-10⁻⁵ г/мл), либо блокирование Гардош-каналов клотримазолом (10⁻¹⁰-10⁻⁴ г/мл) или гиперкалиевым раствором Кребса (10-60 мМ КСl). **Результаты исследования.** СОЭ у женщин составила 40 (32; 41) мм/час. СОЭ статистически значимо снижалось под влиянием цитрата натрия (до 77% от фона), верапамила, 10⁻⁸ г/мл (до 57%), клотримазола, 10⁻⁵-10⁻¹⁰ г/мл (до 87-51%) или гиперкалиевого раствора, 10-60 мМ (до 79-51%). У небеременных крыс СОЭ не превышало 1-2 мм/час и не менялось под влиянием окситоцина (10⁻⁷-10⁻³ МЕ/мл), адреналина (10⁻⁶ г/мл) и ацетилхолина (10⁻⁶ г/мл). При беременности СОЭ у крыс не возрастала, а даже снижалась (до 1 мм/час) и не менялась при воздействии дидрогестерона (10⁻⁶ г/мл). **Выводы.** Повышение СОЭ у беременных женщин обусловлено активацией Гардош-каналов. С учетом ранее полученных авторами данных о том, что у бере-

Abstract. The aim of the work is to assess the role of the Ca-activated potassium channels (Gardos channels) and sex hormones in increasing the erythrocyte sedimentation rate (ESR) in women during pregnancy. **Material and methods of investigation.** Heparinized venous blood of 13 women with uncomplicated pregnancy (7-37 weeks) and heparinized blood (from the heart) of 10 nonpregnant (phase of metaestrus) and 4 pregnant (5,7,7 and 21 d) rats were studied. ESR was determined by a modified method of Panchenkov (without sodium citrate). Methodological methods were used to reduce the activity of the Gardos channels of erythrocytes, including by binding Ca²⁺ ions to sodium citrate (290 mM), or by inhibiting the input of Ca²⁺ ions by verapamil (10⁻¹⁰-10⁻⁵ g/ml), or by blocking the Gardos channels with clotrimazole (10⁻¹⁰-10⁻⁴ g/ml) or hyperpotassium Krebs solution (10-60 mM KCl). **Results of the study.** ESR in women was 40 (32; 41) mm /hour. ESR was statistically significantly decreased under the influence of sodium citrate (up to 77% of background), verapamil, 10⁻⁸ g/ml (up to 57%), clotrimazole, 10⁻¹⁰-10⁻⁵ g/ml (up to 87-51%) or hyperpotassium solution, 10-60 mM (up to 79-51%). The ESR in nonpregnant rats did not exceed 1-2 mm/hr and did not change under the influence of oxytocin (10⁻⁷-10⁻³ MI/ml), adrenaline (10⁻⁶ g/ml) and acetylcholine (10⁻⁶ g/ml). During pregnancy, ESR in rats did not increase, but even decreased (up to 1 mm/h) and did not change by dydrogesterone (10⁻⁶ g/ml). **Conclusions** The increase of ESR in pregnant women is due to the activation of the Gardos channels. Taking into account the data previously received by the authors that the ESR does not increase in pregnant women under the influence of dydrogesterone or

менных женщин СОЭ не возрастает под влиянием ди-дрогестерона или эстрадиола валерата, а также, учитывая отсутствие повышения СОЭ у крыс при беременности, делается вывод о том, что прогестерон, как вероятно, и эстрогены, не имеет прямого отношения к повышению активности Гардош-каналов при беременности у женщин. Эту функцию, скорее всего, выполняет эндогенный ингибитор сократимости миоцитов матки (ЭИСМ), экспрессия которого возрастает у женщин при беременности (возможно, под влиянием прогестерона). Постулируется, что величина СОЭ венозной гепаринизированной крови беременных женщин и ее изменение под влиянием различных БАВ и воздействий может служить важным показателем, отражающим состояние системы регуляции сократительной деятельности матки.

Ключевые слова: эритроцит, Гардош-каналы, скорость оседания эритроцитов, цитрат натрия, верапамил, клотримазол, беременность, крыса, прогестерон, эстрогены

esradiol valerate, and also, given the lack of an increase in ESR in rats during pregnancy, it is concluded that progesterone, and probably also estrogens, does not have a direct relationship to the increase in activity of the Gardos channels in pregnancy in women, and this function is most likely performed by the endogenous inhibitor of uterine myocyte contractility (EIUMC), whose expression probably increases in women with pregnancy under the influence of progesterone. It is postulated that the magnitude of the ESR of the venous heparinized blood of pregnant women and its change under the influence of various biologically active substances and effects can serve as important information reflecting the state of the system of regulation of uterine contractile activity.

Keywords: erythrocyte, Gardos channels, erythrocyte sedimentation rate, sodium citrate, verapamil, clotrimazole, pregnancy, rat, progesterone, estrogens

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:

Victor I. Tsirkin
tsirkin@list.ru

Дата поступления 12.03.2018

Received 12.03.2018

Образец цитирования:

Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Шушканова Е.Г., Колпаков А.Г., Душина Е.Э., Бушкова Е.Н., Бышева М.В., Черепанова Т.В. Природа повышения скорости оседания эритроцитов у женщин при беременности. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №5, с. 711–723, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-711-723

For citation:

Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Shushkanova E.G., Kolpakov A.G., Dushina E.E., Bushkova E.N., Bysheva M.V., Cherepanova T.V. The nature of increasing of the erythrocyte sedimentation rate in pregnant women. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 5, pp. 711–723. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-711-723 (In Russ)

Известно, что при беременности у женщин СОЭ существенно возрастает, что указывает на повышение агрегационной способности эритроцитов; при этом значения СОЭ увеличиваются со сроком беременности [1-4]. Для значений СОЭ беременных женщин характерна высокая вариабельность. Например, по нашим данным [4], индивидуальные значения СОЭ гепаринизированной венозной крови (мм/час) у женщин при неосложненном течении беременности в I триместре варьируют от 6 до 70, а в среднем ($M \pm m$) составляют $26,6 \pm 2,5$; во II триместре они варьируют от 15 до 68, а в среднем $40,4 \pm 2,4$; в III триместре они варьируют от 20 до 71, при среднем значении $51 \pm 2,6$; у рожениц — от 23 до 75, при среднем значении $50,8 \pm 3,5$ (рис. 1).

Природа повышения СОЭ до настоящего времени неясна, хотя высказаны различные предположения, что рост СОЭ обусловлен изменением состава плазмы крови, например, фибриногена, С-реактивного белка и других ее компонентов [5], а также представление о фазности процессов, происходящих в течении 60-минутного наблюдения за СОЭ [3]. Мы предполагаем, что повышение СОЭ при беременности у женщин является следствием активации Са-активируемых калиевых каналов промежуточной (или средней) проводимости, т.е. Гардош-каналов, в результате чего повышается выход ионов калия из эритроцитов, что меняет мембранный потенциал эритроцита и его поверхностный заряд (дзета-потенциал); все это и повышает агрегационную способность эритроцитов, а тем са-

мым — и СОЭ. Эта гипотеза базируется на данных литературы, согласно которым в эритроцитах человека наряду с Са-каналами L-типа и Са-насосом плазматической мембраны [6], натрий-калиевым насосом [7], неселективным потенциалзависимым катионным каналом [8] и другими ионными каналами имеются Са-активируемые калиевые каналы средней, или промежуточной, проводимости (ИК-каналы, или SK4) [6, 8,9-24]. По имени автора, впервые указавшего на их существование [9], они называются Гардош-каналами. Показано, что увеличению концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле эритроцита повышает активность Гардош-каналов, в результате чего ионы K^+ по градиенту концентрации покидают эритроцит, а вместе с ними выходят ионы Cl^- и вода [6, 11, 12, 15, 19, 20]. Это снижает содержание воды в эритроцитах [5, 11, 12, 15, 20], уменьшает его объем [11, 12, 13, 20, 22], повышает его осмотическую устойчивость к гипотонической среде [22] и к действию гемолитических факторов [22], ускоряет фагоцитоз старых или поврежденных эритроцитов макрофагами [24], что, в целом, препятствует выходу гемоглобина в плазму [20, 24]. Кроме того, выход ионов K^+ из эритроцитов по Гардаш-каналам вызывает гиперполяризацию эритроцитов [23, 25], что меняет дзета-потенциал и тем самым повышает агрегационную способность эритроцитов [26, 27], что, вероятно, отражается в увеличении значений СОЭ. Косвенно о повышении при беременности активности Гардош-каналов указывают данные литературы, согласно которым у женщин при беременности возрастает осмотическая устойчивость эритроцитов к гипотонической среде [28], снижается гематокритное число и число эритроцитов в расчете на единицу объема крови, т.е. развивается гемоделиция и «физиологическая анемия» [2, 3, 5]. Так, по данным Долгушиной Н.А. [3], гематокритное число при беременности снижается с 38% до 34%, а число эритроцитов ($\times 10^{12}$ в 1 л) — с 4,5 до 3,8.

Основная цель данной работы состояла в доказательстве рабочей гипотезы, согласно которой рост СОЭ при беременности у женщин обусловлен повышением активности Гардош-каналов. Для этого предполагалось оценить изменение СОЭ гепаринизированной венозной крови беременных женщин под влиянием искусственного снижения активности Гардош-каналов. Согласно данным литературы, снизить активность Гардош-каналов можно путем уменьшения содержания свободных ионов Ca^{2+} в плазме, например, связывая их цитратом натрия [17] или ЭДТА [29], либо ингибируя вход ионов Ca^{2+} в эритроцит, используя для этих целей блокатор Са-каналов L-типа, например, верапамил [29], а также за счет прямого ингибирования Гардош-каналов с помощью классического ингибитора этих каналов клотримазола [8, 10, 13, 14, 16, 21, 24] или путем повышения в среде ионов калия

до 25 мМ и выше, например, используя гиперкалиевый раствор Кребса [13, 23].

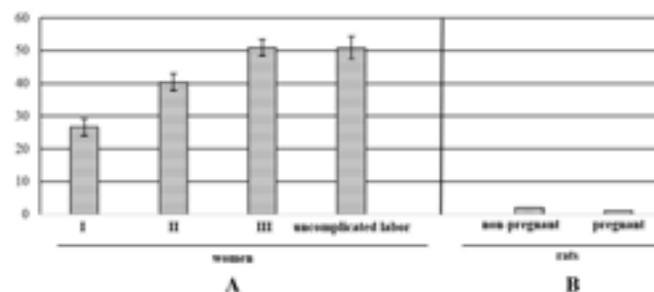


Рис. 1 Скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови (мм/ час, $M \pm m$) у женщин в I, II и III триместрах неосложненной беременности и в I периоде неосложненных родов (по данным [4], панель А) и медианы значений СОЭ гепаринизированной крови (из сердца) у небеременных (фаза метаэструса) и беременных (5,7,7 и 21 д) крыс (панель Б)

Fig. 1 The erythrocyte sedimentation rate (ESR) of heparinized venous blood (mm/hour, $M \pm m$) in women in I, II and III trimesters of uncomplicated pregnancy and in Ist period of uncomplicated labor (according to the data of [4], panel A) and median values of ESR of heparinized blood (from the heart) in non-pregnant (metaestrus phase) and pregnant (5, 7,7 and 21 D) rats (panel B)

В рамках предлагаемой гипотезы важным является также вопрос о факторах, которые повышают активность Гардош-каналов у беременных женщин и обуславливают у них высокую вариативность СОЭ. Наиболее логично допустить, что такими факторами являются гормоны беременности, в том числе эстрогены и прогестерон, уровень которых, как известно [2, 30], у женщин прогрессивно возрастает при беременности. Для проверки этого предположения мы считали возможным оценить изменение при беременности СОЭ гепаринизированной крови крыс, у которых при беременности, как и у человека, возрастает содержание в крови прогестерона и эстрогенов, хотя накануне родов уровень прогестерона снижается, что рассматривается как один из механизмов индукции родов [30-32]. Однако в литературе, судя по данным, отраженным в библиометрической системе «Pubmed», сведения о динамике СОЭ крови у этих животных отсутствуют. Отметим, что прямых сведений о наличии Гардош-каналов в эритроцитах крыс мы не нашли, хотя имеются работы, указывающие на наличие Гардош-каналов в эритроцитах мышей [14, 33-35], у которых эти каналы играют такую же роль в обмене ионов K^+ , Cl^- и воды, как и у человека [14, 33-35], а их активность блокируется клотримазолом [14].

С учетом всего сказанного в работе были поставлены две задачи:

1) Оценить изменение СОЭ гепаринизированной ве-

нозной крови женщин с неосложненным течением беременности под влиянием цитрата натрия (5×10^{-2} г/мл, или 290 мМ), блокатора Са-каналов L-типа верапамила (10^{-10} - 10^{-5} г/мл или 2×10^{-10} - 2×10^{-5} М), блокатора Гардош-каналов клотримазола (10^{-10} - 10^{-4} г/мл или $2,9 \times 10^{-10}$ - $2,9 \times 10^{-4}$ М) и блокатора Гардош-каналов гиперкалиевого раствора Кребса (10, 20, 30, 40, 50 и 60 мМ КСl). Эта задача решалась в сериях 1-4.

2) Исследовать СОЭ гепаринизированной крови небеременных и беременных наркотизированных крыс и влияние на нее ряда БАВ, в том числе окситоцина (10^{-7} - 10^{-3} МЕ/мл), ацетилхолина (10^{-6} г/мл или $5,5 \times 10^{-6}$ М), адреналина (10^{-6} г/мл или $5,5 \times 10^{-6}$ М), дидрогестерона (10^{-6} г/мл или $3,2 \times 10^{-6}$ М). Это исследование проведено в серии 5.

Материал и методы исследования

В первых четырех сериях исследовали гепаринизированную венозную кровь, полученную в условиях женской консультации у 13 женщин на 7-37 неделях неосложненной беременности с личного согласия исследуемых (до 6 мл), используя вакуумные пробирки для забора венозной крови с Na-гепарином (фирма Improve). В серии 5 исследовали гепаринизированную кровь 10 небеременных крыс, взятых в опыт в фазе метаэструса, которую определяли по картине влагилищного мазка [36], а также кровь 4 беременных крыс, взятых в опыт на 5, 7, 7 и 21 дни беременности, которые определяли по размерам продуктов зачатия [37]. Забор крови у крыс проводили с учетом «Правил лабораторной практики в РФ» (приказ МЗ РФ от 2003 г., №267) путем пункции сердца в условиях эфирного наркоза, используя вакуумные пробирки с Na-гепарином. Во всех пяти сериях кровь исследовали спустя 3-4 часа после ее забора (при хранении при 4°C).

Определение СОЭ проводили по методу Панченкова [38] в нашей модификации [4, 39], т.е. без использования цитрата натрия. Для этого на предметное стекло с помощью микродозаторов «Ленпипет» наносили 200 мкл крови и к этому объему добавляли в объеме 20 мкл раствор Кребса или раствор Кребса, содержащий исследуемое вещество в одной из концентраций, указанных выше (т.е. соотношение составляло 10:1). После перемешивания смесь набирали в капилляр Панченкова до метки «0», устанавливали в штатив в вертикальном положении и через 60 минут оценивали СОЭ.

В работе использовали таблетированный верапамил (АО «Алкалоид», Македония), таблетированный клотримазол (ООО «Озон», Жигулевск), ампулированный окситоцин (ОАО «Синтез», Курган; ОАО «Гедон Рихтер», Венгрия), ампулированный адреналина гидрохлорид (ФГУП «Московский эндокринный завод»), ацетилхолина хлорид (Acros ORGANICS, Бель-

гия) и водорастворимый аналог прогестерона таблетированный дидрогестерон «Дюфастон» (Abbott, Нидерланды). Раствор Кребса содержал (мМ): NaCl – 136; KCl – 4,7; CaCl₂ – 2,52; MgCl₂ – 1,2; KН₂РO₄ – 0,6; NaHCO₃ – 4,7; глюкоза – 11 (рН = 7,4). Результаты исследования оценивали методом непараметрической статистики [40]. Различия с контролем оценивали по критерию Уилкоксона для зависимых выборок, а различия между независимыми показателями — по критерию Манна-Уитни. Во всех случаях их считали значимыми при $p < 0,05$. В тексте результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 центилей.

Результаты исследования и их обсуждение

Серии 1-4 показали (табл.), что фоновые значения СОЭ (мм/час) у 13 беременных женщин варьировали от 6 до 42, а в целом медиана СОЭ составила 40. Эти значения соответствуют ранее полученным данным [4].

В серии 1 показано (табл.), что цитрат натрия статистически значимо ($p < 0,05$) снижает СОЭ до 77 % от фонового уровня. Это согласуется с данными литературы о том, что уменьшение концентрации свободных ионов Ca²⁺ в среде снижает активность Гардош-каналов [17, 29] и уменьшает агрегационную способность эритроцитов [29]. Эти данные подтверждают нашу гипотезу о том, что повышение СОЭ у женщин при беременности является результатом роста активности Гардош-каналов. Результаты серии 1 представляют интерес и с клинической точки зрения. Как известно, в клинике значения СОЭ даются для цитратной крови. Наши данные показывают, что эти значения примерно на 25% ниже, чем значения, получаемые для СОЭ гепаринизированной венозной крови.

В серии 2 показано (Табл.), что верапамил снижает СОЭ. Статистически значимо это выявлено для концентрации 10-8 г/мл — на ее фоне СОЭ составила 57% от исходного уровня. Несмотря на то, что в нашем исследовании не получена четкая зависимость эффекта верапамила от его концентрации (в силу большой вариабельности значений СОЭ и относительно небольшого числа наблюдений), мы можем утверждать, что полученный нами в серии 2 результат согласуется с данными литературы, согласно которым уменьшение входа ионов Ca²⁺ в эритроцит путем блокады Са-каналов L-типа снижает активность Гардош-каналов, что проявляется в уменьшении способности эритроцитов к агрегации [29]. Тем самым, результаты серии 2 также подтверждают нашу гипотезу. В клиническом плане результат серии 2 позволяет считать, что при терапии угрозы преждевременных родов (УПР) с использованием блокаторов Са-каналов, например, широко применяемого с этой целью нифедипина [41], СОЭ должна снижаться. Следовательно, по динамике СОЭ гепаринизированной венозной кро-

ви женщин, получающих блокатор Са-каналов, можно быстро оценить — создается ли необходимая для терапии УПР концентрация препарата, т.е. достаточна ли она для торможения сократительной деятельности матки.

Таблица

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) гепаринизированной венозной крови женщин с неосложненным течением беременности (n=13) при воздействии цитрата натрия, верапамила, клотримазола и гиперкалиевого раствора Кребса, в % к фоновому значению СОЭ (медиана, 25 и 75 центили)

Table

The erythrocytes sedimentation rate (ESR) of heparinized venous blood of women with uncomplicated course of pregnancy (n=13) with exposure to sodium citrate, verapamil, clotrimazole and Krebs hyperpotassium solution, as% of background ESR value (median, 25 and 75 cents)

Фоновая СОЭ, т.е. при действии раствора Кребса / Background ESR, i.e. under the action of Krebs solution - 40 (32; 41) мм/час / mm/h (n=13)						
СОЭ при действии цитрата натрия, 290 мМ / ESR under the action of sodium citrate, 290 mM - 77 (69; 87) %*; n=8.						
СОЭ при действии верапамила (10 ⁻¹⁰ -10 ⁻⁵ г/мл); n=6/ ESR under the action of verapamil (10 ⁻¹⁰ -10 ⁻⁵ g / ml); n=6						
0	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
100	71 (58;125)	73 (48;130)	57 (49;83)*	69 (59; 94)	88 (67;125)	84 (60;115)
СОЭ при действии клотримазола (10-10- 10-4 г/мл); n= 6/ ESR under the action of clotrimazole (10-10-10-4 g / ml); n = 6						
10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
51 (21;90)*	87 (52; 97)*	58 (35; 81)	86 (70; 99)*	86 (54;105)*	62 (41; 94)*	60 (37;101)
СОЭ при действии гиперкалиевого (10-60 мМ КCl) раствора Кребса; n= 6/ ESR under the action of hyperpotassium (10-60 mM KCl) Krebs solution; n = 6						
4,7	10	20	30	40	50	60
100	79 (72; 91)	96 (91;105)	66 (64; 86)*	71 (71; 87)*	63 (63; 85)*	51 (46; 68)*

Примечание : * — различие с фоновым значением СОЭ статистически значимо (p<0,05) по критерию Уилкоксона

Note: * — the difference with the background value of ESR is statistically significant (p<0,05) by the Wilcoxon test

В серии 3 показано (табл.), что клотримазол снижает СОЭ. Статистически значимо (p<0,05) это установлено для таких его концентраций как 10⁻¹⁰, 10⁻⁹, 10⁻⁷, 10⁻⁶ и 10⁻⁵ г/мл — на их фоне СОЭ составила соответственно 51%, 87%, 86%, 86% и 62% от исходного уровня. Хотя, как и в серии 2, мы не получили четкой зависимости эффекта клотримазола от его концентрации в среде (по причинам, указанным выше), а также, учитывая, что клотримазол является блокатором Гардош-каналов [8, 10, 13, 14, 16, 21, 24], результаты серии 3 позволяют утверждать, что блокада Гардош-каналов снижает способность эритроцитов к агрегации и тем самым снижает СОЭ. Это подтверждает нашу гипотезу о том, что повышение СОЭ при беременности обусловлено ростом активности Гардош-каналов.

В серии 4 показано (табл.), что блокада Гардош-каналов с помощью гиперкалиевого раствора Кребса также сопровождается снижением СОЭ. Статистически значимо это наблюдалось при воздействии 30, 40, 50 и 60 мМ КCl — на этом фоне СОЭ составила соответственно 66%, 71%, 63% и 51% от исходного уровня. Так как повышение концентрации ионов К⁺ в среде блокирует Гардош-каналы [13, 23], результаты серии 4 также подтверждают нашу гипотезу о том, что

повышение СОЭ при беременности обусловлено ростом активности Гардош-каналов.

Полагая, что состояние Гардош-каналов эритроцитов может косвенно отражать и состояние Са-регулируемых калиевых каналов миоцитрии, о наличии которых более детально сообщается ниже, выскажем предположение, основанное на результатах серий 3 и 4, что оценка влияния на СОЭ венозной крови беременных женщин клотримазола (например, при его использовании в концентрации 10⁻⁶ г/мл) или гиперкалиевого раствора (например, 60 мМ КCl) может быть полезной для определения степени активности Са-активируемых калиевых каналов миоцитрии.

В серии 5 показано (рис. 1, панель Б), что у 10 небеременных крыс, находящихся в фазе метаэструса, фоновая СОЭ составила 2 (1;3) мм/час. Эти данные согласуются с результатами исследования Pande S. et al [42], согласно которым у крыс-самцов СОЭ составляет 1-2 мм/час, и она возрастает до 2-3 мм под влиянием пестицидов, что авторы рассматривают как следствие развития воспаления. Нами показано, что окситоцин (10⁻⁷-10⁻³ МЕ/мл), ацетилхолин (10⁻⁶ г/мл) и адреналин (10⁻⁶ г/мл) не влияли на СОЭ небеременных крыс — изменения не превышали 1 мм/час

и были статистически незначимы ($p > 0,05$, по критерию Уилкоксона). Установлено (рис. 1 панель Б) что у крыс, взятых в опыт на 5, 7, 7 и 21 дни беременности (ее продолжительность у крыс составляет 21-22 дня [30, 37]), фоновая СОЭ составила 1 (1;1,5) мм/час. Различие с небеременными крысами оказалось статистически значимым ($p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни. Это свидетельствует о том, что при беременности СОЭ у крыс, в отличие от человека, не возрастает, а даже снижается. Установлено, что дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не изменяет СОЭ беременных крыс ($p > 0,05$). Таким образом, нами впервые показано, что у крыс, несмотря на повышение уровня в крови прогестерона и эстрогенов, СОЭ эритроцитов не возрастает, а водорастворимый аналог прогестерона дидрогестерон не вызывает у них повышение СОЭ. Нами ранее было показано, что и у женщин СОЭ не возрастает существенно под влиянием высоких концентраций эстрадиола валерата (10^{-6} г/мл), который является водорастворимым аналогом эстрогенов [43], и не увеличивается под влиянием высоких концентраций дидрогестерона (10^{-6} г/мл) [39]. Более того, у отдельных женщин дидрогестерон в условиях *in vitro* снижает СОЭ [44]. Все это означает, что ни эстрогены, ни прогестерон сами по себе не активируют Гардош-каналы и по этой причине не имеют прямого отношения к росту СОЭ при беременности. Поэтому мы не исключаем, что рост активности Гардош-каналов у женщин при беременности обусловлен появлением (под влиянием прогестерона) в крови так называемого эндогенного ингибитора сократимости миоцитов матки (ЭИСМ). Его наличие выявлено в наших исследованиях, о чем детально изложено в обзорной работе [45]. Представление о таком факторе было сформулировано на основе наших данных, согласно которым сыворотка крови мужчин и небеременных женщин (в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500) в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс проявляет выраженный утеростимулирующий эффект, в то время как сыворотка крови беременных женщин, наоборот, ингибирует сократительную активность (СА) миометрия крысы. Это явление мы объясняли [45] появлением в крови ЭИСМ, который, вероятно, повышает активность калиевых каналов миометрия и тем самым препятствует повышению спонтанной и вызванной СА миоцитов матки. Причастность калиевых каналов к действию ЭИСМ доказывает тот факт, что эффект ЭИСМ не выявляется в опытах с миометрием крысы на фоне калиевой контрактуры, т.е. в условиях искусственного блокирования калиевых каналов гиперкалиевым (60 мМ KCl) раствором Кребса. В настоящее время доказано наличие различных калиевых каналов в миометрии человека и животных [46], среди которых имеются Са-зависимые калиевые каналы большой проводимости, или ВК-

каналы [46, 47], каналы малой проводимости, или СК-каналы [46, 48], т.е. по природе близкие к Гардош-каналам эритроцитов, и благодаря которым, вероятно, возбудимость миометрия при беременности снижается [30], что уменьшает степень автоматии и реакцию миометрия на БАВ-утеростимуляторы. В свете изучения природы повышения СОЭ при беременности у женщин и отсутствие повышения СОЭ у беременных крыс, важно отметить, что согласно нашим данным [45], сыворотка крови беременных крыс в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500, как и сыворотка крови небеременных крыс, не ингибирует СА миометрия, а наоборот, повышает эту активность. Это означает, что у крыс, вероятнее всего, во время беременности не продуцируется ЭИСМ, в связи с чем не происходит активации Гардош-каналов и СОЭ не возрастает.

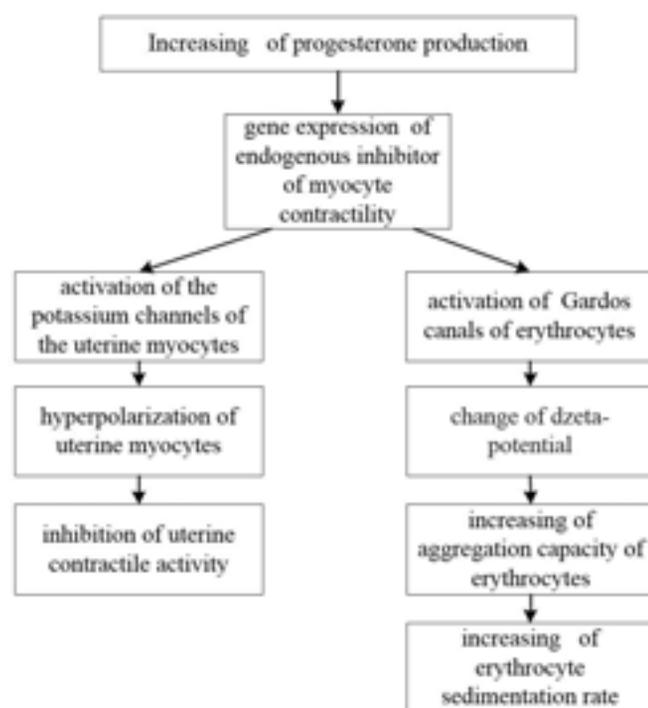


Рис. 2. Схематичное представление о роли эндогенного ингибитора сократимости миоцитов (ЭИСМ) в торможении сократительной деятельности матки беременных женщин (за счет активации Са-зависимых калиевых каналов миоцитов матки) и в повышении СОЭ венозной крови за счет активации Са-активируемых калиевых каналов (Гардош-каналов) эритроцитов

Fig. 2. Schematic representation of the role of the endogenous inhibitor of myocyte contractility (EISM) in inhibiting the contractile activity of the uterus in pregnant women (due to activation of Ca-dependent potassium channels of uterine myocytes) and in increasing of the ESR of venous blood by activating of the Ca-activated potassium channels (Gardos channels) of erythrocytes

Таким образом, результаты серии 5 позволяют заключить (рис. 2), что рост СОЭ при беременности у женщин является следствием повышения активности Гардош-каналов, которое происходит за счет появления (под влиянием прогестерона) ЭИСМ. Этот фактор можно рассматривать как эндогенный активатор калиевых каналов, благодаря которому (наряду с бета-адренорецепторным ингибирующим механизмом) происходит торможение сократительной деятельности матки при беременности. С этих позиций повышение СОЭ можно расценивать как показатель наличия в крови ЭИСМ, который, в свою очередь, отражает способность прогестерона вызывать у беременных женщин экспрессию гена ЭИСМ, если предположить, что по своей природе ЭИСМ — это пептид или белок. С этих же позиций объясняется высокая вариативность значений СОЭ, характерная для беременных женщин, так как она демонстрирует интенсивность продукции ЭИСМ и его вклад в миоэритроцитингибирующий механизм. Такое объяснение коррелирует и с представлением о том, что число Гардош-каналов (в расчете на один эритроцит) широко варьирует: от 1-3 до 300 [15]. Это указывает на возможность широкой вариативности значений СОЭ. Поэтому исследование изменения фоновой СОЭ под влиянием блокаторов Гардош-каналов может позволить выявить причину отклонений СОЭ от условной нормы, характерной для данного срока гестации, в том числе оценить вклад Гардош-каналов в эту аномалию.

Заключение

Результаты наших исследований подтверждают гипотезу о том, что повышение СОЭ при беременности у женщин обусловлено ростом активности Гардош-каналов, в связи с чем величина СОЭ косвенно отражает состояние Са-зависимых калиевых каналов миоэритроцитингибирующей системы, наличие которых установлено для женщин [46-48]. В свою очередь, рост активности Гардош-каналов обусловлен появлением в крови ЭИСМ (рис.2). Из представления о том, что повышение СОЭ при беременности является отражением повышенной активности Гардош-каналов эритроцитов, вытекает, как минимум, три следствия.

Во-первых, базирясь на данных Del Carlo B et al. [12] о том, что активность Гардош-каналов снижается под влиянием протеинкиназы С (ПКС) и возрастает под влиянием протеинкиназы А (ПКА), можно утверждать, что биологически активные вещества (БАВ), активирующие ПКС, будут снижать СОЭ, а БАВ, увеличивающие активность ПКА, будут повышать СОЭ (так как соответственно блокируются или активируются Гардош-каналы). Такое объяснение дает ключ к пониманию того, что в условиях *in vitro* БАВ в зависимости от их концентрации в среде либо снижает СОЭ, либо, наоборот, повышает СОЭ, так как на-

правленность изменения СОЭ определяется тем, какая протеинкиназа при действии исследуемого БАВ активируется — ПКА или ПКС. Например, показано, что окситоцин в низких концентрациях (10^{-7} МЕ/мл), как правило, снижает СОЭ, а в высоких (10^{-3} МЕ/мл) либо не изменяет СОЭ, либо даже повышает СОЭ [39]. С этих позиций, изучение влияния БАВ на СОЭ венозной крови беременных женщин представляет собой один из методических приемов изучения механизма действия БАВ, в том числе сигнальных путей, которые активируются при его взаимодействии с рецептором.

Во-вторых, известно, что при серповидноклеточной анемии имеет место повышенная активность Гардош-каналов, что приводит к потере воды и к повышению плотности эритроцитов [14, 15, 17, 20, 22, 33, 34, 49], а блокаторы Гардош-каналов, в том числе клотримазол [14, 33] и сеникапок (Senicapoc) [49] оказывают хороший лечебный эффект при данной патологии. Так как серповидноклеточная анемия, в определенной степени, имеет сходство с анемией беременных (если предположить, что в основе последней лежит избыточное повышение активности Гардош-каналов), то рискнем выдвинуть предположение о том, что лечение анемии беременных, вероятно, можно проводить с использованием клотримазола или других блокаторов Гардош-каналов, разрешенных к применению у беременных женщин. Несомненно, это предположение требует строгих доказательств.

В-третьих, вопрос о физиологическом значении повышения активности Гардош-каналов при неосложненном течении беременности требует дополнительного исследования. В то же время можно предположить, что за счет роста активности Гардош-каналов создаются условия, повышающие способность гемоглобина матери отдавать кислород (так как с повышением выхода воды из эритроцитов возрастает транспорт газов) и препятствующие выходу гемоглобина из эритроцита. С этих позиций, текущее значение СОЭ отражает состояние кислородтранспортной функции эритроцитов матери, а динамика значений СОЭ может отражать эффективность терапии, направленной на снижение внутриутробной гипоксии плода.

Выводы

1. Связывание ионов Ca^{2+} в среде, уменьшение входа ионов Ca^{2+} в эритроцит, либо блокирование работы Гардош-каналов эритроцитов снижает СОЭ гепаринизированной венозной крови беременных женщин. Это свидетельствует о том, что повышение СОЭ, характерное для беременных женщин, обусловлено активацией Са-зависимых калиевых каналов (Гардош-каналов) эритроцитов.

2. СОЭ гепаринизированной смешанной (из сердца) крови небеременных крыс, находящихся в фазе мета-

эструса, не превышает 1-2 мм /час и не меняется под влиянием окситоцина (10^{-7} - 10^{-3} МЕ/мл), адреналина (10^{-6} г/мл) и ацетилхолина (10^{-6} г/мл), а при беременности, в отличие от человека, не возрастает и не меняется при воздействии дидрогестерона (10^{-6} г/мл) Следовательно, прогестерон и эстрогены не имеют прямого отношения к повышению активности Гардош-каналов при беременности у женщин.

3. Постулируется, что при беременности у женщин функцию активатора Гардош-каналов и Са-

активируемых калиевых каналов миометрия выполняет эндогенный ингибитор сократимости миоцитов матки (ЭИСМ), экспрессия генов которого возрастает под влиянием прогестерона.

4. Величина СОЭ венозной гепаринизированной крови беременных женщин и ее изменение под влиянием различных БАВ и воздействий, может служить важной информацией, отражающей состояние системы регуляции сократительной деятельности матки

ЛИТЕРАТУРА

1. Колобова Е.В., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Оценка бета-адренореактивности эритроцитов по скорости их оседания на фоне адренергических средств. Доклады академии наук .1998; 358 (5):695-698.
2. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е. Савельева, Г. М. .Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Долгушина Н. А. Морфофункциональное состояние эритроцитов при физиологически протекающей и осложненной гестозом беременности: Киров: КГМА, 2009.
4. Циркин В. И., Бушкова Е. Н., Душина Е. Э., Бурова М. В. Динамика скорости оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин и рожениц в зависимости от срока гестации // Биодиагностика состояния природных и природно-техногенных систем: Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции. Книга 1. Киров, 2017: 271-275.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 2004
6. Seear RV, Lew VL. IКCa agonist (NS309)-elicited all-or-none dehydration response of human red blood cells is cell-age dependent. Cell Calcium. 2011; 50 (5):444-448 [PMID: 21937109 DOI: 10.1016/j.cca.2011.07.005]
7. Barbosa NS, Lima ER, Boström M, Tavares FW. Membrane potential and ion partitioning in an erythrocyte using the Poisson-Boltzmann equation. J Phys Chem B. 2015; 119 (21): 6379-6388. [PMID: 25941952 DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b02215]
8. Barksman TL, Kristensen BI, Christophersen P, Bennekou P. Pharmacology of the human red cell voltage-dependent cation channel; Part I. Activation by clotrimazole and analogues Blood Cells Mol Dis. 2004; 32 (3): 384-388. [PMID: 15121096 DOI: 0.1016/j.bcmd.2004.01. 011]
9. Gardos G. The function of calcium in the potassium permeability of human erythrocytes. Biochim Biophys Acta. 1958; 30 (3): 653-654. [PMID: 13618284]
10. Jensen BS, Strøbaek D, Olesen SP, Christophersen P. The Ca²⁺-activated K⁺ channel of intermediate conductance: a molecular target for novel

REFERENCES

1. Kolobova E.V., Dvoryanskij S.A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Evaluation of beta-adrenoreactivity of erythrocytes according to the rate of their accumulation on the background of adrenergic drugs] Doklady akademii nauk =Reports of the Academy of Sciences. 1998; 358 (5):695-698. [in Russ]
2. Ailamazyan E. K., Kulakov V. I., Radzinsky V. Ye. Savelyeva, GM Obstetrics. National leadership - M .: GEOTAR-Media, 2009. [in Russ]
3. Dolgushina NA Morphofunctional state of erythrocytes with physiologically occurring and complicated pregnancy gestosis: - Kirov: KSMA, 2009.. [in Russ]
4. Tsirkin VI, Bushkova Ye. N., Dushina E. Ye., Burova MV Dynamics of erythrocyte sedimentation rate of heparinized venous blood of pregnant women and parturient women depending on gestational age // Biodiagnosis of the state of natural and natural-technogenic Systems: Materials of the XV All-Russian Scientific and Practical Conference. Book 1. Kirov. 2017: 271-275. [in Russ]
5. Shekhtman M.M. Manual on extragenital pathology in pregnant women - M .: Triada-Kh, 2004[in Russ]
6. Seear RV, Lew VL. IКCa agonist (NS309)-elicited all-or-none dehydration response of human red blood cells is cell-age dependent Cell Calcium. 2011; 50 (5):444-448 [PMID: 21937109 DOI: 10.1016/j.cca.2011.07.005]
7. Barbosa NS, Lima ER, Boström M, Tavares FW. Membrane potential and ion partitioning in an erythrocyte using the Poisson-Boltzmann equation J Phys Chem B. 2015; 119 (21): 6379-6388. [PMID: 25941952 DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b02215]
8. Barksman TL, Kristensen BI, Christophersen P, Bennekou P. Pharmacology of the human red cell voltage-dependent cation channel; Part I. Activation by clotrimazole and analogues Blood Cells Mol Dis. 2004; 32 (3): 384-388. [PMID: 15121096 DOI: 0.1016/j.bcmd.2004.01. 011]
9. Gardos G. The function of calcium in the potassium permeability of human erythrocytes. Biochim Biophys Acta. 1958; 30 (3): 653-654. [PMID: 13618284]
10. Jensen BS, Strøbaek D, Olesen SP,

treatments?// *Curr Drug Targets*. 2001.- V. 2, № 4.- P. 401-422.[PMID: 11732639]

11. Rivera A, Jarolim P, Brugnara C. Modulation of Gardos channel activity by cytokines in sickle erythrocytes. *Blood*. 2002; 99 (1): 357-603. [PMID: 11756192]

12. Del Carlo B, Pellegrini M, Pellegrino M. Modulation of Ca²⁺-activated K⁺ channels of human erythrocytes by endogenous protein kinase C. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1612 (1): 107-116 [PMID: 12729936]

13. Lang PA, Kaiser S, Myssina S, Wieder T, Lang F, Huber SM. Role of Ca²⁺-activated K⁺ channels in human erythrocyte apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003; 285 (6): C1553-15560.[PMID: 14600080 DOI: 10.1152/ajpcell.00186.2003]

14. De Franceschi L, Rivera A, Fleming MD, Honczarenko M, Peters LL, Gascard P, Mohandas N, Brugnara C. Evidence for a protective role of the Gardos channel against hemolysis in murine spherocytosis. *Blood*. 2005; 106 (4):1454-1459. [PMID: 15855279 DOI: 10.1182/blood-2005-01-0368].

15. Lew VL, Tiffert T, Etzion Z, Perdomo D, Daw N, Macdonald L, Bookchin RM. Distribution of dehydration rates generated by maximal Gardos-channel activation in normal and sickle red blood cells. *Blood*. 2005; 105 (1): 361-367.[PMID: 15339840 DOI: 10.1182/blood-2004-01-0125]

16. Eisele K, Lang PA, Kempe DS, Klarl BA, Niemöller O, Wieder T, Huber SM, Duranton C, Lang F. Stimulation of erythrocyte phosphatidylserine exposure by mercury ions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006; 210 (1-2): 116-122. [PMID: 16137732 DOI: 10.1016/j.taap.2005.07.022].

17. Browning JA, Ellory JC, Gibson JS. Pathophysiology of red cell volume. *Contrib Nephrol*. 2006; 152: 241-268. [PMID: 17065816 DOI: 10.1159/000096327]

18. Lang F, Huber SM, Szabo I, Gulbins E. Plasma membrane ion channels in suicidal cell death. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 462 (2): 189-194 [PMID: 17316548 DOI: 10.1016/j.abb.2006.12.028]

19. Wolfs JL, Comfurius P, Bekers O, Zwaal RF, Balasubramanian K, Schroit AJ, Lindhout T, Bevers EM. Direct inhibition of phospholipid scrambling activity in erythrocytes by potassium ions. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66 (2): 314-323.[PMID: 18989619 DOI: 10.1007/s00018-008-8566-4]

20. Föller M, Bobbala D, Koka S, Boini KM, Mahmud H, Kasinathan RS, Shumilina E, Amann K, Beranek G, Sausbier U, Ruth P, Sausbier M, Lang F, Huber SM. Functional significance of the intermediate conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel for the short-term survival of injured erythrocytes. *Pflugers Arch*. 2010; 460 (6): 1029-1044. [PMID: 20857305 DOI:

Christophersen P. The Ca²⁺-activated K⁺ channel of intermediate conductance: a molecular target for novel treatments?// *Curr Drug Targets*. 2001.- V. 2, № 4.- P. 401-422.[PMID: 11732639]

11. Rivera A, Jarolim P, Brugnara C. Modulation of Gardos channel activity by cytokines in sickle erythrocytes. *Blood*. 2002; 99 (1): 357-603. [PMID: 11756192]

12. Del Carlo B, Pellegrini M, Pellegrino M. Modulation of Ca²⁺-activated K⁺ channels of human erythrocytes by endogenous protein kinase C. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1612 (1): 107-116 [PMID: 12729936]

13. Lang PA, Kaiser S, Myssina S, Wieder T, Lang F, Huber SM. Role of Ca²⁺-activated K⁺ channels in human erythrocyte apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003; 285 (6): C1553-15560.[PMID: 14600080 DOI: 10.1152/ajpcell.00186.2003]

14. De Franceschi L, Rivera A, Fleming MD, Honczarenko M, Peters LL, Gascard P, Mohandas N, Brugnara C. Evidence for a protective role of the Gardos channel against hemolysis in murine spherocytosis. *Blood*. 2005; 106 (4):1454-1459. [PMID: 15855279 DOI: 10.1182/blood-2005-01-0368].

15. Lew VL, Tiffert T, Etzion Z, Perdomo D, Daw N, Macdonald L, Bookchin RM. Distribution of dehydration rates generated by maximal Gardos-channel activation in normal and sickle red blood cells. *Blood*. 2005; 105 (1): 361-367.[PMID: 15339840 DOI: 10.1182/blood-2004-01-0125]

16. Eisele K, Lang PA, Kempe DS, Klarl BA, Niemöller O, Wieder T, Huber SM, Duranton C, Lang F. Stimulation of erythrocyte phosphatidylserine exposure by mercury ions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006; 210 (1-2): 116-122. [PMID: 16137732 DOI: 10.1016/j.taap.2005.07.022].

17. Browning JA, Ellory JC, Gibson JS. Pathophysiology of red cell volume. *Contrib Nephrol*. 2006; 152: 241-268. [PMID: 17065816 DOI: 10.1159/000096327]

18. Lang F, Huber SM, Szabo I, Gulbins E. Plasma membrane ion channels in suicidal cell death. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 462 (2): 189-194 [PMID: 17316548 DOI: 10.1016/j.abb.2006.12.028]

19. Wolfs JL, Comfurius P, Bekers O, Zwaal RF, Balasubramanian K, Schroit AJ, Lindhout T, Bevers EM. Direct inhibition of phospholipid scrambling activity in erythrocytes by potassium ions. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66 (2): 314-323.[PMID: 18989619 DOI: 10.1007/s00018-008-8566-4]

20. Föller M, Bobbala D, Koka S, Boini KM, Mahmud H, Kasinathan RS, Shumilina E, Amann K, Beranek G, Sausbier U, Ruth P, Sausbier M, Lang F, Huber SM. Functional significance of the intermediate conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel for the short-

10.1007/s00424-010-0878-1]

21. Skals M, Jensen UB, Ousingsawat J, Kunzelmann K, Leipziger J, Praetorius HA. Escherichia coli alpha-hemolysin triggers shrinkage of erythrocytes via KCa3.1 and TMEM16A channels with subsequent phosphatidylserine exposure. *J Biol Chem.* 2010; 285 (20): 15557-15565. [PMID: 20231275 DOI: 10.1074/jbc.M109.082578]

22. Glogowska E, Lezon-Geyda K, Maksimova Y, Schulz VP, Gallagher PG. Mutations in the Gardos channel (KCNN4) are associated with hereditary xerocytosis. *Blood.* 2015; 126 (11): 1281-1284. [PMID: 26198474 DOI: 10.1182/blood-2015-07-657957]

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

24. Romero PJ, Hernández-Chinea C. The Action of red cell calcium ions on human erythrophagocytosis in vitro. *Front Physiol.* 2017; 8: art.1008. [PMID: 29255426 DOI:10.3389/fphys.2017.01008]

25. Dyrda A, Cytlak U, Ciuraszkiewicz A, Lipinska A, Cuff A, Bouyer G, Egée S, Bennekou P, Lew VL, Thomas SL. Local membrane deformations activate Ca²⁺-dependent K⁺ and anionic currents in intact human red blood cells. *PLoS One.* 2010; 5 (2): art. e9447. [PMID: 20195477 DOI: 10.1371/journal.pone.0009447]

26. Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Михайличенко Л.А., Горбунова Е.В. Анализ взаимосвязи электрофоретической подвижности и агрегационных свойств эритроцитов человека. *Физиология человека.* 2006; 32 (6) : 133-135.

27. Тихомирова И.А., Муравьев А.В. Физиологическая роль и механизмы объединения эритроцитов в агрегаты. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова.* 2007; 93 (12): 1382-1393. [PMID: 18318178]

28. Крысова А. В., Куншин А. Л., Циркин В. И., Хлыбова С. В., Дмитриева С. Л., Тарлавина М. Г., Норина С. П. Изменение осмотической резистентности эритроцитов женщин при беременности и родах. *Медицинский альманах.* 2010; (4): 108-112.

29. Muravyov AV, Tikhomirova IA, Maimistova AA, Bulaeva SV. Extra- and intracellular signaling pathways under red blood cell aggregation and deformability changes. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009; 43 (3): 223-232. [PMID: 19923692 DOI: 10.3233/CH-2009-1212]

30. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997.

31. Mitchell B., Taggart M. Are animal models relevant to key aspects of human parturition. *Am J*

term survival of injured erythrocytes. *Pflugers Arch.* 2010; 460 (6): 1029-1044. [PMID: 20857305 DOI: 10.1007/s00424-010-0878-1]

21. Skals M, Jensen UB, Ousingsawat J, Kunzelmann K, Leipziger J, Praetorius HA. Escherichia coli alpha-hemolysin triggers shrinkage of erythrocytes via KCa3.1 and TMEM16A channels with subsequent phosphatidylserine exposure. *J Biol Chem.* 2010; 285 (20): 15557-15565. [PMID: 20231275 DOI: 10.1074/jbc.M109.082578]

22. Glogowska E, Lezon-Geyda K, Maksimova Y, Schulz VP, Gallagher PG. Mutations in the Gardos channel (KCNN4) are associated with hereditary xerocytosis. *Blood.* 2015; 126 (11): 1281-1284. [PMID: 26198474 DOI: 10.1182/blood-2015-07-657957]

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

24. Romero PJ, Hernández-Chinea C. The Action of red cell calcium ions on human erythrophagocytosis in vitro. *Front Physiol.* 2017; 8: art.1008. [PMID: 29255426 DOI:10.3389/fphys.2017.01008]

25. Dyrda A, Cytlak U, Ciuraszkiewicz A, Lipinska A, Cuff A, Bouyer G, Egée S, Bennekou P, Lew VL, Thomas SL. Local membrane deformations activate Ca²⁺-dependent K⁺ and anionic currents in intact human red blood cells. *PLoS One.* 2010; 5 (2): art. e9447. [PMID: 20195477 DOI: 10.1371/journal.pone.0009447]

26. Tikhomirova IA, Muraviev AV, Mikhailichenko LA, Gorbunova EV Analysis of the relationship between electrophoretic mobility and aggregation properties of human erythrocytes. *Fiziologiya cheloveka = Human physiology.* 2006; 32 (6) : 133-135. [in Russ]

27. Tikhomirova IA, Muraviev A.V. Physiological role and mechanisms of erythrocyte aggregation into aggregates., *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal imeni I.M. Sechenova= Russian physiological journal named after I.M. Sechenov.* 2007; 93 (12): 1382-1393. [PMID: 18318178] [in Russ]

28. Krysova AV, Kunshin AL, Tsirkin VI, Khlybova SV, Dmitrieva SL, Tarlavina MG, Norina S. Changes in osmotic resistance of erythrocytes in women during pregnancy and childbirth *Medicinskij al'manah = Medical Almanach* 2010; (4): 108-112. [in Russ]

29. Muravyov AV, Tikhomirova IA, Maimistova AA, Bulaeva SV. Extra- and intracellular signaling pathways under red blood cell aggregation and deformability changes. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009; 43 (3): 223-232. [PMID: 19923692 DOI: 10.3233/CH-2009-1212]

30. Tsirkin VI, Dvoryansky S.A. Contractile activity of the uterus (regulatory mechanisms) .- Киров, 1997. [in

Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009; 297 (3): R525-R545.

32. Hajagos-Tóth J, Bóta J, Ducza E, Samavati R, Borsodi A, Benyhe S, Gáspár R. The effects of progesterone on the alpha2-adrenergic receptor subtypes in late-pregnant uterine contractions in vitro. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14 (1): art 33. [PMID: 27301276 DOI: 10.1186/s12958-016-0166-9]

33. Stocker JW, De Franceschi L, McNaughton-Smith GA, Corrocher R, Beuzard Y, Brugnara C. ICA-17043, a novel Gardos channel blocker, prevents sickled red blood cell dehydration in vitro and in vivo in SAD mice. *Blood.* 2003;101 (6): 2412-2418.[PMID: 12433690 DOI: 10.1182/blood-2002-05-1433]

34. Begenisich T, Nakamoto T, Ovitt CE, Nehrke K, Brugnara C, Alper SL, Melvin JE. Physiological roles of the intermediate conductance, Ca²⁺-activated potassium channel Kcnn4. *J Biol Chem.* 2004; 279 (46): 47681-47687. [PMID: 15347667 DOI: 10.1074/jbc.M409627200]

35. Grgic I, Kaistha BP, Paschen S, Kaistha A, Busch C, Si H, Köhler K, Elsässer HP, Hoyer J, Köhler R. Disruption of the Gardos channel (KCa3.1) in mice causes subtle erythrocyte macrocytosis and progressive splenomegaly. *Pflugers Arch.* 2009; 458 (2):291-302. [PMID: 19037656 DOI: 10.1007/s00424-008-0619-x]

36. Киршенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии: учебное пособие. М., 1969.

37. Дыбан А.П., Пучков В.Ф., Баранов В.С. Лабораторные млекопитающие: мышь (*Mus musculus*), крыса (*Rattus norvegicus*), кролик (*Oryctolagus cuniculus*), хомячок (*Cricetus griseus*). М.: Наука, 1975.

38. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010.

39. 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 atosибана и гидрогестерона. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2017; 14 (4): 399–413. [DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-399-413]

40. Гланц С. Медико-биологическая статистика (перевод с англ). М. Практика. 1999.

41. van Vliet E. O., Boormans E. M., de Lange T. S., Mol B. W., Oudijk M. A. Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15 (6): 787-797. [PMID: 24533566 DOI: 10.1517/14656566.2014.889684].

42. Pande S, Saxena PN, Bhushan B, Saxena N. Peripheral blood and bone marrow responses under stress of cypermethrin in albino rats. *Interdiscip Toxicol.* 2014; 7 (1): 33-40. [PMID: 26038674 DOI: 10.2478/intox-2014-0006]

43. Циркин В. И., Бурова М. В., Бушкова Е. Н. Влияние окситоцина и эстрадиола на скорость оседа-

Russ]

31. Mitchell B., Taggart M. Are animal models relevant to key aspects of human parturition *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 297 (3): R525- R 545.

32. Hajagos-Tóth J, Bóta J, Ducza E, Samavati R, Borsodi A, Benyhe S, Gáspár R. The effects of progesterone on the alpha2-adrenergic receptor subtypes in late-pregnant uterine contractions in vitro. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14 (1): art 33. [PMID: 27301276 DOI: 10.1186/s12958-016-0166-9]

33. Stocker JW, De Franceschi L, McNaughton-Smith GA, Corrocher R, Beuzard Y, Brugnara C. ICA-17043, a novel Gardos channel blocker, prevents sickled red blood cell dehydration in vitro and in vivo in SAD mice. *Blood.* 2003;101 (6): 2412-2418.[PMID: 12433690 DOI: 10.1182/blood-2002-05-1433]

34. Begenisich T, Nakamoto T, Ovitt CE, Nehrke K, Brugnara C, Alper SL, Melvin JE. Physiological roles of the intermediate conductance, Ca²⁺-activated potassium channel Kcnn4. *J Biol Chem.* 2004; 279 (46): 47681-47687. [PMID: 15347667 DOI: 10.1074/jbc.M409627200]

35. Grgic I, Kaistha BP, Paschen S, Kaistha A, Busch C, Si H, Köhler K, Elsässer HP, Hoyer J, Köhler R. Disruption of the Gardos channel (KCa3.1) in mice causes subtle erythrocyte macrocytosis and progressive splenomegaly. *Pflugers Arch.* 2009; 458 (2):291-302. [PMID: 19037656 DOI: 10.1007/s00424-008-0619-x]

36. Kirshenblat Ya.D. Workshop on endocrinology: a tutorial. М., 1969. [in Russ]

37. Dyban AP, Puchkov VF, Baranov VS Laboratory mammals: mouse (*Mus musculus*), rat (*Rattus norvegicus*), rabbit (*Oryctolagus cuniculus*), hamster (*Cricetus griseus*). Moscow: Nauka, 1975 [in Russ]

38. Kishkun, A.A. Clinical laboratory diagnostics: a training manual. М.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russ]

39. Tsirkin VI, Anisimov K.Yu., Besmeltseva OM, Bushkova E.N., Bratukhina OA, Dmitrieva SL, Cherepanova T.V. Oxytocinoreactivity of erythrocytes in pregnant women and parturient women and the impact on it of atosiban and dydrogesterone. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.= Bulletin of the Ural Medical Medical Science.* 2017; 14 (4): 399–413. [DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-399-413] [in Russ]

40. Glantz S. Medico-biological statistics (translation from English) .- М. Praktika. 1999. [in Russ]

41. van Vliet E. O., Boormans E. M., de Lange T. S., Mol B. W., Oudijk M. A. Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15 (6): 787-797. [PMID: 24533566 DOI: 10.1517/14656566.2014.889684].

42. Pande S, Saxena PN, Bhushan B, Saxena N. Peripheral blood and bone marrow responses under stress of cypermethrin in albino rats *Interdiscip Toxicol.* 2014; 7 (1): 33-40. [PMID: 26038674 DOI: 10.2478/

ния эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин. //Биодиагностика состояния природных и природно-техногенных систем: Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции. Книга 1.- Киров, 2017: 275-280.

44. Душина Е.Э., Бушкова Е.Н., Дмитриева С. Л., Братухина О. А., Черепанова Т. В., Циркин В. И. Гистаминореактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц, определяемая по скорости оседания эритроцитов, и влияние на нее дидрогестерона. Медицинский альманах. 2017; (6/51); 44-48.

45. Колчанова О.В., Циркин В.И. Эндогенный активатор и эндогенный ингибитор сократимости миоцитов (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2012; (3): 56-65.

46. 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; 24 (4): 635–640. [PMID: 27609401 DOI: 10.1177/1933719116667221]

47. Steffens F., Zhou X. B., Sausbier U., Sailer C., Motejlek K., Ruth P., Olcese J., Korth M., Wieland T. Melatonin receptor signaling in pregnant and nonpregnant rat uterine myocytes as probed by large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel activity. *Mol Endocrinol.* 2003; 17 (10): 2103–2115. [PMID: 12869590 DOI:10.1210/me.2003-0047].

48. Rahbek M., Nazemi S., Odum L., Gupta S., Poulsen S. S., Hay-Schmidt A., Klaerke D. A. Expression of the small conductance Ca²⁺-activated potassium channel subtype 3 (SK3) in rat uterus after stimulation with 17β-estradiol. *PLoS One.* 2014; 9 (2). – art e87652. [PMID: 24505302 DOI: 10.1371/journal.pone.0087652]

49. Tubman VN, Mejia P, Shmukler BE, Bei AK, Alper SL, Mitchell JR, Brugnara C, Duraisingh MT. The clinically tested Gardos channel inhibitor senicapoc exhibits antimalarial activity. *Antimicrob agents chemother.* 2015; 60 (1): 613-616.[PMID: 26459896 PMID: PMC4704178 DOI: 10.1128/AAC.01668-15].

intox-2014-0006]

43. Tsirkin VI, Burova MV, Bushkova Ye. N. Effect of oxytocin and estradiol on the rate of erythrocyte sedimentation of heparinized venous blood of pregnant women. // Biodiagnostics of the state of natural and natural-technogenic systems: Proceedings of the XV All-Russian Scientific and Practical Conference. Book 1.-Kirov, 2017: 275-280. [in Russ]

44. Dushina E.E., Bushkova E.N., Dmitrieva S.L., Bratukhina OA, Cherepanova TV, Tsirkin V. I. Histamine reactivity of erythrocytes of pregnant women and parturient women, determined by the erythrocyte sedimentation rate, and the effect on it of dydrogesterone. *Medicinskij al'manah = Medical almanac.* 2017; (6/51); 44-48. [in Russ]

45. Kolchanova OV, Tsirkin VI Endogenous activator and endogenous inhibitor of myocyte contractility (literature review) *Vyatskij medicinskij vestnik= Vyatsky medical bulletin.* 2012; (3): 56-65. [in Russ]

46. 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; 24 (4): 635–640. [PMID: 27609401 DOI: 10.1177/1933719116667221]

47. Steffens F., Zhou X. B., Sausbier U., Sailer C., Motejlek K., Ruth P., Olcese J., Korth M., Wieland T. Melatonin receptor signaling in pregnant and nonpregnant rat uterine myocytes as probed by large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel activity. *Mol Endocrinol.* 2003; 17 (10): 2103–2115. [PMID: 12869590 DOI:10.1210/me.2003-0047].

48. Rahbek M., Nazemi S., Odum L., Gupta S., Poulsen S. S., Hay-Schmidt A., Klaerke D. A. Expression of the small conductance Ca²⁺-activated potassium channel subtype 3 (SK3) in rat uterus after stimulation with 17β-estradiol. *PLoS One.* 2014; 9 (2). – art e87652. [PMID: 24505302 DOI: 10.1371/journal.pone.0087652]

49. Tubman VN, Mejia P, Shmukler BE, Bei AK, Alper SL, Mitchell JR, Brugnara C, Duraisingh MT. The clinically tested Gardos channel inhibitor senicapoc exhibits antimalarial activity. *Antimicrob agents chemother.* 2015; 60 (1): 613-616.[PMID: 26459896 PMID: PMC4704178 DOI: 10.1128/AAC.01668-15].

Авторы:

Циркин Виктор Иванович
Вятский государственный университет
Д.м.н., профессор, профессор кафедры биологии и методики обучения биологии
Российская Федерация, 610000, г. Киров, ул. Московская, 36
tsirkin@list.ru

Authors

Victor I. Tsirkin
Vyatka State university
Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Biology and Methods of Biology
Russian Federation, 610000, Kirov, ul. Moskovskaja, 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

Шушканова Елена Геннадьевна
Вятский государственный университет, Институт биологии и биотехнологии
К.б.н., доцент кафедры биологии и методики обучения биологии
Российская Федерация, 610000, г. Киров, ул. Московская, 36
el.s90@mail.ru

Колпаков Анатолий Геннадьевич
Вятский государственный университет, Институт биологии и биотехнологии
Студент 4 курса
Российская Федерация, 610000, г. Киров, ул. Московская, 36
kolpakov5465@gmail.com

Душина Елена Эдуардовна
Вятский государственный университет, Институт биологии и биотехнологии
Студентка 4 курса
Российская Федерация, 610000, г. Киров, ул. Московская, 36
lenochkadushina@mail.ru

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

Бышева Мария Владимировна
Вятский государственный университет, Институт биологии и биотехнологии
Магистрант
Российская Федерация, 610000, Киров, ул. Московская, 36
mbysheva@mail.ru

Черепанова Татьяна Васильевна
Женская консультация № 9
Заведующая
Российская Федерация, 610001, Киров, ул. Некрасова, 6А
b9@medkirov.ru

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

Elena G. Shushkanova
Vyatka State University, Institute of Biology and Biotechnology
Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Biology and Methods of Biology
Russian Federation, 610000, Kirov, ul. Moskovskaja, 36
el.s90@mail.ru

Anatoly G. Kolpakov
Vyatka State University, Institute of Biology and Biotechnology
4 th year student
Russian Federation, 610000, Kirov, ul. Moskovskaja, 36
kolpakov5465@gmail.com

Elena E. Dushina
Vyatka State University, Institute of Biology and Biotechnology
4 th year student
Russian Federation, 610000, Kirov, ul. Moskovskaja, 36
lenochkadushina@mail.ru

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

Maria V. Bysheva
Vyatka State University, Institute of Biology and Biotechnology
Graduate student
Russian Federation, 610000, Kirov, 36 Moskovsky St.
mbysheva@mail.ru

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