

Циркин В.И.<sup>1</sup>, Анисимов К.Ю.<sup>2</sup>, Хлыбова С.В.<sup>3</sup>, Дмитриева С.Л.<sup>4</sup>, Братухина О.А.<sup>4</sup>,  
Попова В.С.<sup>4</sup>, Зайцева О.О.<sup>5</sup>, Худяков А. Н.<sup>5</sup>, Шушканова Е.Г.<sup>6</sup>

## Эритроциты, тромбоциты как индикаторы течения беременности, родов и состояния бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (Обзор литературы)

1-ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» г.Казань, 2-«Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург, 3-«ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», г.Киров, 4-Кировский клинический областной перинатальный центр, г. Киров, 5-Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, 6- ГБОУ ВПО «Вятский государственный гуманитарный университет», г. Вятка.

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

## Erythrocytes and platelets as indicators of pregnancy and labor and condition of beta-adrenergic inhibitory mechanism. (Review)

### Резюме

В обзоре представлены данные литературы, в том числе полученные авторами обзора. Они касаются хемореактивности эритроцитов и тромбоцитов небеременных женщин, беременных, рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов. Излагаются сведения в отношении адренореактивности эритроцитов, которую оценивали различными методами, а также в отношении адренореактивности тромбоцитов.

**Ключевые слова:** беременность, роды, угроза преждевременных родов, эритроциты, тромбоциты, адреналин

### Summary

This review presents the literature data, including those obtained by the review authors. They concern chemoreactivity of erythrocytes and platelets of nonpregnant, pregnant and parturient women and women with threat of preterm labor. Presented data about regarding adrenoactivity of erythrocytes which have been assessed by various methods, as well as adrenoactivity of platelets.

**Key words:** pregnancy, labor, threat of preterm labor, erythrocytes, platelets, adrenaline

### Введение

Ранее [1] нами была представлена концепция о бета-адренорецепторном ингибирующем механизме ( $\beta$ -АРИМ) как основном механизме, подавляющем сократительную деятельность матки женщины (СДМ) при беременности и регулирующем родовую деятельность. Согласно этой концепции, у небеременных женщин в миоцитах матки экспрессированы  $\alpha$ -адренорецепторы (АР) и  $\beta$ -АР (преимущественно,  $\beta$ 2-АР), при этом доминирующей популяцией является  $\alpha$ -АР. Активация этих рецепторов под влиянием катехоламинов повышает СДМ и тем самым способствует оплодотворению. При беременности (вероятно, с первых дней от момента зачатия) за счет повышения продукции прогестерона и экспрессии в миометрии прогестероновых рецепторов (PR) типа В, т.е. PRB, в миоцитах матки возрастает экспрессия  $\beta$ 2-АР. Популяция  $\beta$ 2-АР становится доминирующей, в

связи с чем их активация ингибирует спонтанную и вызванную (например, за счет механического раздражения или выделения окситоцина) сократительную активность миоцитов матки, а тем самым способствует созданию оптимальной для вынашивания плода СДМ. Накануне родов, когда прекращается экспрессия PRB и по этой причине снижается эффективность прогестерона, экспрессия  $\beta$ 2-АР в миометрии снижается, а экспрессия  $\alpha$ -АР возрастает. Тем самым снимается ингибирующее влияние  $\beta$ -АРИМ на миометрий и происходит повышение СДМ за счет восстановления способности миоцитов матки к спонтанной и вызванной окситоцином, серотонином, гистамином, катехоламинами, цитокинами и другими утеростимуляторами) сократительной активности. Тем самым создаются условия для родовой деятельности. В той же статье [1] был представлен ряд доказательств этой концепции, в том числе сведения о существовании

эндогенного сенсibilизатора  $\beta$ -АР, или ЭСБАР, который повышает эффективность активации  $\beta$ 2-АР, в том числе за счет препятствия развитию их десенситизации, а также сведения, касающиеся клинической оценки  $\beta$ -АРИМ, в том числе с использованием инвазивных и неинвазивных тестов, математического анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) матери и параметров ЭЭГ. Данный обзор посвящен оценке состояния эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов как индикаторов течения беременности и состояния  $\beta$ -АРИМ.

Общие представления об адренореактивности эритроцитов. Считается, что адренореактивность эритроцитов может в определенной степени отражать состояние адренореактивности различных органов, в частности, сердца [2], гладких мышц бронхов [3] и матки [4-8]. В нашей лаборатории для оценки состояния  $\beta$ -АРИМ была предпринята попытка исследовать адренореактивность эритроцитов небеременных, беременных и рожавших женщин, используя предложенный нами метод адренозависимой СОЭ [9-15], метод адренозависимой осмотической резистентности эритроцитов [16-26], метод адренозависимой индуцированной алциановым голубым агрегации эритроцитов [27-30] и метод адренозависимой агглютинации эритроцитов [31-39]. Данный обзор освещает основные результаты, полученные в нашей и других лабораториях при исследовании эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов крови женщин, находящихся на различных этапах репродуктивного процесса.

Адренозависимая СОЭ. Нам была предложена методика оценивать адренореактивность эритроцитов цитратной венозной крови беременных и рожавших женщин по изменению их СОЭ под влиянием адренергических средств - адреналина, норадrenalина, альфа-адреномиметика фенилэфрина (мезатона),  $\beta$ 2-адреномиметика партусистена, а также  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола (обзидана) и  $\alpha$ -адреноблокатора празозина, т.е. по адренозависимой СОЭ [9-12]. Эти исследования установили, что все указанные выше адренергические средства снижают СОЭ у беременных и рожавших женщин, однако зависимость СОЭ от концентрации адренергических средств (в частности, для адреналина, от 10-14 до 10-6 г/мл) была нелинейной и носила сложный характер. Степень снижения СОЭ зависела от наличия акушерских осложнений (при преэклампсии она была повышена, при угрозе преждевременных родов, или УПР - снижена) и от срока предстоящих родов (накануне родов адренозависимая СОЭ уменьшалась). Авторы [9-12] полагали, что их результаты подтверждают гипотезу о  $\beta$ -АРИМ, так как полагали, что изменение СОЭ под влиянием адренергических средств обусловлено активацией  $\beta$ 2-АР. Однако этому представлению противоречили их данные о снижении СОЭ под влиянием фенилэфрина и празозина. Позже [13] было показано, что способность адреналина снижать СОЭ цитратной венозной крови беременных женщин, скорее всего, обусловлена активацией  $\alpha$ 1-АР,  $\alpha$ 2-АР,  $\beta$ 1-АР и  $\beta$ 2-АР. Авторы полагали, что способность блокаторов АР, в том числе пропранолола, ницерголина и празозина снижать СОЭ обусловлена тем, что они, оккупируя

соответствующие адренорецепторы, проявляют себя как слабые адреномиметики. С учетом данных, полученных другими методами, в частности методом адренозависимой агглютинации эритроцитов [31-39], можно предположить, что при беременности в эритроцитах доминируют  $\beta$ 2-АР, поэтому любые адренергические средства будут неселективно активировать эти рецепторы и снижать СОЭ. С этих позиций уменьшение адренозависимой СОЭ накануне срочных родов или при угрозе преждевременных родов указывает на снижение силы  $\beta$ -АРИМ в этих условиях.

Недавно в акушерской клинике Челябинского государственного медицинского университета были проведены повторные исследования адренозависимой СОЭ цитратной венозной крови беременных женщин, в том числе при наличии у них УПР [6-8]. Авторы подтвердили, что по мере увеличения срока беременности СОЭ возрастает. Так, на 24-27, 28-32 и 32-36 неделях СОЭ составила в среднем соответственно 31, 36 и 52 мм/час, а у женщин с УПР эти значения составили соответственно 40, 38 и 38 мм/час, т.е. при УПР на поздних сроках беременности, как и отмечали Гусева Е.В. и соавт. [9], СОЭ снижена. Авторы также установили, что у женщин без УПР во II и III триместрах СОЭ снижается под влиянием адреналина. Степень этого снижения уменьшалась с ростом концентрации адреналина. Так, на 24-27 нед. СОЭ в присутствии адреналина в концентрации 10-11 г/мл составила 76,7% от исходного уровня, а в концентрации 10-5 г/мл - 98,1%, на 28-32 нед. соответственно она составила 73,0% и 95,2%, а на 33-36 нед. - 56,1% и 98,6%. При УПР способность адреналина снижать СОЭ уменьшалась. В частности, СОЭ при действии адреналина в концентрации 10-11 г/мл на 24-27 нед. составила 91,7% от исходного уровня, на 28-32 нед. - 88,1%, а на 33-36 нед. - 85,2%. В то же время селективный  $\beta$ 2-адреномиметик гексопренил (гинипрал) не влиял на СОЭ у женщин с неосложненным течением беременности и при УПР на 24-27 и на 28-32 неделях беременности, но снижал СОЭ на 33-36 нед.. В частности, в концентрациях 10-11, 10-10,.... 10-5 г/мл при неосложненном течении беременности СОЭ снижалась соответственно до 76,2%, 78,8%, 79,8%, 77,7%, 72,0%, 77,1% и 69,9%.от исходного уровня), а при УПР - соответственно до 80,3%, 80,7%, 75,2%, 79,5%, 80,6%, 79,6%, и 78,3%, т.е. также, как и у женщин без УПР. Авторы [6-8] заключили, что при неосложненном течении беременности по мере ее прогрессирования возрастает эффективность активации  $\beta$ -АР эритроцитов и достигает максимума на 32-36 нед. При УПР эффективность активации  $\beta$ 2-АР не меняется, но возрастает эффективность активации  $\alpha$ -АР, что уменьшает силу  $\beta$ -АРИМ. Таким образом, эти авторы, подтвердив высказанное ранее предположение о снижении силы  $\beta$ -АРИМ при УПР [9-12], уточнили, что это обусловлено не снижением эффективности активации  $\beta$ -АР, как это утверждалось нами, а повышением эффективности активации  $\alpha$ -АР, вызванное ростом экспрессии этих рецепторов в миометрии и в эритроцитах.

Недавно в нашей лаборатории была применена модификация определения СОЭ при использовании гепаринизированной венозной крови, т.е. при сохранении физиологических концентраций ионов Са в среде [14,15]. Эти исследования показали, что при беременности СОЭ гепаринизированной венозной крови возрастает, и этот рост идет вплоть до ее окончания. Действительно, в I триместре значения СОЭ (медиана, или Me, 25 и 75 центилы, мм/час) составили 18 (12; 28), во II триместре - 25 (17,8 54,8), в III триместре 44 (32; 56), в I периоде родов - 52 (33;53), а при УПР - 56 (41; 63), при числе наблюдений в каждой группе до 20 женщин. Таким образом, при исследовании гепаринизированной крови, т.е. в присутствии ионов Са<sup>2+</sup> не удалось выявить предродового снижения СОЭ, а также снижение СОЭ при УПР. Установлено, что на фоне адреналина в концентрации 10-6 г/мл СОЭ в I, II и III триместрах, а также в I периоде родов и при УПР (в каждой группе было по 10 женщин) составила соответственно 97,5%, 86%, 94,5%, 100% и 60% от контроля (все изменения были статистически незначимы, в том числе и снижение СОЭ в группе УПР до 60%). Косвенно, эти данные указывают на то, что при беременности в эритроцитах повышается экспрессия  $\beta$ 2-AP, в результате чего соотношение популяции  $\alpha$ -AP и  $\beta$ 2-AP становятся одинаковыми. Поэтому адреналин не изменяет СОЭ. У женщин с УПР, вероятнее всего, эффективность активации  $\beta$ 2-AP эритроцитов возрастает (за счет повышения их экспрессии в миометрии и в эритроцитах), что является своеобразным механизмом компенсации, а само по себе развитие УПР может быть, действительно, следствием первоначального роста экспрессии  $\alpha$ -AP в миоцитах матки. Данные, полученные при исследовании гепаринизированной венозной крови, представляют большой интерес, так как в этом случае в среде присутствуют ионы Са, которые являются важным компонентом реакции клетки на воздействие адреналина.

В целом, очевидно, что метод адренозависимой СОЭ может использоваться в акушерской практике для оценки состояния  $\beta$ -АРИМ, в том числе при УПР, но при условии применения гепаринизированной венозной крови.

Адренозависимая осмотическая резистентность эритроцитов (А-ОРЭ). Существуют разные способы оценки осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) и адренозависимой ОРЭ, что затрудняет анализ данных литературы по этому вопросу. В частности, Стрюк Р.И., Длусская И.Г.[2], базируясь на данных о способности пропранолола повышать ОРЭ [40] и взяв за основу фотоколориметрический метод определения ОРЭ [41], предложили оценивать адренореактивность эритроцитов по степени повышения ОРЭ под влиянием пропранолола. Для этих целей авторы ввели показатель  $\beta$ -адренореактивности мембран( $\beta$ -АРМ), представляющий собой процент эритроцитов, находящихся 30 минут в гипотонической среде (0,42% раствор NaCl) и которые, несмотря на наличие пропранолола, подверглись гемолизу. Чем выше чувствительность эритроцитов к пропранололу, тем меньше будет показатель  $\beta$ -АРМ, т.е.

будет меньше процент разрушенных эритроцитов. По данным Стрюк Р.И., Длусская И.Г. [2], у мужчин в норме  $\beta$ -АРМ составляет 2-20 усл. ед., т.е. в присутствии пропранолола в гипотонической среде разрушается всего от 2 до 20% эритроцитов. При стрессе  $\beta$ -АРМ у мужчин возрастает до 40 усл.ед и выше [2] т.е. число погибающих в гипотонической среде эритроцитов возрастает, несмотря на наличие в среде пропранолола. Используя этот метод, Адамьян Л.В. и соавт.[4] нашли, что  $\beta$ -АРМ эритроцитов женщин в конце доношенной беременности варьирует от 20 до 90 усл. ед. Это расценивается как свидетельство снижения чувствительности эритроцитов к пропранололу (как к фактору, повышающему ОРЭ) вследствие уменьшения числа  $\beta$ -АР в эритроцитах под влиянием хронического стресса, каким, по мнению авторов, является беременность. Поэтому нормой для беременных женщин по их мнению, следует считать  $\beta$ -АРМ, равный 65-80 усл. ед.. Авторы также выделили три варианта  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов у женщин перед родами - гиперреактивный тип ( $\beta$ -АРМ < 65 усл. ед.), нормальный ( $\beta$ -АРМ -65-79 усл. ед.) и гипореактивный тип ( $\beta$ -АРМ > 80 усл. ед.). Оказалось, что при  $\square$ -АРМ ниже 40 усл.ед., у женщин возрастает вероятность развития слабости родовой деятельности. Эти наблюдения косвенно подтверждают наше представление о том, что накануне родов в норме снижается эффективность влияния  $\beta$ -АРИМ на миометрий (в терминах методики Стрюк Р.И. и Длусская И.Г. показатель  $\beta$ -АРМ должен возрастать, так как снижается эффективность активации  $\beta$ -АР эритроцитов под влиянием пропранолола), а недостаточное предродовое снижение силы этого механизма является фактором риска развития слабости родовой деятельности. Стаселович Л. Ю. и соавт.[5], используя метод Стрюк Р.И., Длусская И.Г.[2], установили, что у женщин с неосложненным течением беременности и родов  $\beta$ -АРМ составляет 23,3 $\pm$ 3,1 усл.ед., у женщин с пролонгированной беременностью - 28,2 $\pm$ 4,7 усл.ед., а при переношенной беременности - 58,1 $\pm$ 5,2 усл.ед.. Авторы считают приемлемым определять  $\beta$ -адренореактивность эритроцитов, используя метод Стрюк Р.И., Длусская И.Г.[2] для оценки состояния  $\beta$ -АРИМ и для прогнозирования срока наступления родов. Таким образом, авторы этих двух работ [4,5], разделяя представление о важной роли  $\beta$ -АРИМ в регуляции СДМ у беременных женщин, предлагают оценивать состояние этого механизма по адренозависимой ОРЭ, используя с этой целью метод Стрюк Р.И., Длусской И.Г. [2]

В нашей лаборатории Бабин А.П. и соавт. [16-19] оценивали ОРЭ фотоколориметрически методом Parpart A. et al. [41] в модификации Л.И. Идельсона [42] при 30-минутной экспозиции эритроцитов в гипотонической среде (0,40% раствор NaCl) при 37 Со. Показано, что пропранолол в концентрациях 10-8 - 10-5 г/мл, подобно блокатору  $\beta$ 1-АР атенололу, дозозависимо повышает ОРЭ небеременных и беременных (26-30 нед.) женщин. При этом степень повышения ОРЭ у беременных женщин была такой же, как у небеременных, а у женщин с УПР она была снижена. Эти данные, позволили за-

ключить, что число  $\beta$ -АР в эритроцитах (или эффективность их активации) при физиологической беременности не меняется, а при УПР - снижено. Таким образом, как и часть результатов, полученных при исследовании адренозависимой СОЭ, эти данные указывают на снижение  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов при УПР.

В отличие от работ Адамян Л.В. и соавт. [4] и Стаселович Л. Ю. и соавт. [5], в нашей лаборатории адренозависимая ОРЭ оценивалась не только при воздействии пропранолола, но и при воздействии адреналина [16-19]. Было установлено, что в низких концентрациях (10-10 г/мл) адреналин повышает ОРЭ небеременных и беременных женщин и этот эффект обусловлен активацией  $\beta$ 2-АР, так как он блокировался пропранололом (10-6 г/мл), но не атенололом (10-6 г/мл) и не ницерголином (10-6 г/мл). В более высоких концентрациях адреналин либо не изменял ОРЭ небеременных и беременных женщин, либо уменьшал ее, что, вероятнее всего, обусловлено активацией  $\alpha$ -АР, так как эффект адреналина блокировался ницерголином [16-18], а также уменьшался в присутствии триптофана [19], являющегося, как отмечено [1], экзогенным сенсibilизатором  $\beta$ -АР, т.е. аналогом ЭСБАР. Таким образом, в этих исследованиях [16-19] впервые была сделана попытка дифференцированного подхода к изучению изменения эффективности активации  $\alpha$ -АР и  $\beta$ -АР эритроцитов. Этот подход позволил авторам утверждать, что при неосложненном течении беременности эффективность активации  $\beta$ 2-АР эритроцитов возрастает, а эффективность активации  $\alpha$ -АР снижается; в то время как при УПР эффективность активации  $\beta$ -АР снижена. Все это согласуется с концепцией о  $\beta$ -АРИМ, в том числе о снижении его влияния на миометрий при УПР.

Николаева И.С. и соавторы [7,8] оценивали адренореактивность беременных женщин и женщин с УПР, используя для определения ОРЭ цитратной венозной крови колориметрический метод Л.И. Идельсона (1974) в авторской модификации, т.е. по степени гемолиза эритроцитов в гипотоническом (0,40% растворе NaCl) в условиях 30-минутной экспозиции эритроцитов при 37<sup>о</sup>С, в том числе при наличии в среде адреналина или гексопреналина (гинипрала) в концентрациях 10-10- 10-5 г/мл. Авторы показали, что адреналин и гинипрал, независимо от их концентрации, снижают ОРЭ цитратной венозной крови женщин с неосложненным течением беременности (28-32 нед.), и этот эффект усиливается триметилгидрозином пропионатом (милдронатом). Авторы также установили, что у женщин с УПР способность адреналина и гинипрала снижать ОРЭ снижена, но на фоне милдроната она восстанавливается до значений, характерных для женщин без УПР. Так, при исследовании эритроцитов женщины без УПР в присутствии адреналина (10-10-10-5 г/мл) число разрушенных в гипотонической среде эритроцитов, судя по изменению экстинкции, составило соответственно 68,0%, 67,7%, 69,5%, 69,3%, 68,5% и 68,8%, а в присутствии милдроната (10-5 г/мл) – соответственно 76,3%, 74,8%, 77,4%, 78,4%, 80,9% и 79,7%. При исследовании женщин с УПР для адреналина эти значения составили соответственно 52,5%, 54,8%, 53,6%, 53,1%,

55,3% и 56,7%, а для смеси «адреналин + милдронат» – соответственно - 77,7%, 77,7%, 81,6%, 84,4%, 84,1% и 78,6%. Близкие значения были получены и при исследовании влияния гинипрала. В целом, авторы заключают, что при неосложненной беременности в эритроцитах доминируют  $\beta$ 2-АР, а эффективность их активации возрастает под влиянием милдроната. При УПР способность адреналина и гинипрала снижать ОРЭ уменьшена, что обусловлено низкой эффективностью активации  $\beta$ 2-АР. Но эта эффективность может быть (как и при отсутствии УПР) усилена под влиянием милдроната. Это указывает на перспективность применения экзогенных аналогов ЭСБАР, в частности, милдроната при терапии УПР.

В 2011 году в нашей лаборатории для исследования адренореактивности эритроцитов был предложен новый способ оценки ОРЭ человека и животных [20-26]. При этом способе с помощью микроскопа оценивается число эритроцитов (в процентах к исходному уровню), оставшихся негемолизированными после фиксированной по длительности (30с, 45с, 60с, 90с или 120с) их экспозиции при комнатной температуре в дистиллированной воде (ДВ), содержащей 2,5 мМ CaCl<sub>2</sub>. Так, при 45-секундной экспозиции в этих условиях остаются негемолизированными у небеременных в фолликулярную фазу цикла 61,2% эритроцитов, в лютеиновую - 60,1%, у беременных в I, II и III триместрах - соответственно 68,4%, 75,3% и 74,2%, а у рожениц (в латентную фазу первого периода родов - 79,9%. Этот пример, кстати, демонстрирует рост ОРЭ при беременности, что мы объясняем повышением эластичности мембраны эритроцитов. При использовании 45-секундной экспозиции эритроцитов в ДВ было показано, что адреналин может снижать ОРЭ, либо повышать ОРЭ, либо не изменять, что зависит от эффективности активации находящихся в эритроцитах АР, в том числе  $\alpha$ 1-АР,  $\alpha$ 2-АР,  $\beta$ 1-АР,  $\beta$ 2-АР и, возможно,  $\beta$ 3-АР. В частности, в опытах с блокатором  $\beta$ 1-АР и  $\beta$ 2-АР пропранололом (обзиданом), с блокатором  $\beta$ 1-АР атенололом и м блокатором  $\alpha$ 1-АР и  $\alpha$ 2-АР ницерголином было установлено [20-26], что при активации  $\alpha$ -АР и/или  $\beta$ 1-АР ОРЭ возрастает, так как этот эффект адреналина блокируется соответственно ницерголином и атенололом. При активации  $\beta$ 2-АР ОРЭ, наоборот, снижается, так как эффект адреналина блокируется пропранололом. Таким образом, характер влияния адреналина на ОРЭ зависит от той популяции адренорецепторов, эффективность активации которой является доминирующей на данном этапе репродуктивного процесса. Поэтому новый принцип, предложенный нами для оценки адренореактивности эритроцитов, заключался в том, что оценивается характер изменения ОРЭ под влиянием адреналина (10-10- 10-6 г/мл) при его воздействии на интактные эритроциты, т.е. в отсутствии блокаторов, а также при наличии в среде блокатора  $\alpha$ -АР ницерголина (10-6 г/мл) и  $\beta$ 1-АР атенолола (10-6 г/мл), а сопоставление этих двух эффектов позволяет сделать вывод о доминирующей популяции рецепторов [24,26]. Этим методом было установлено, что у женщин в фолликулярную фазу цикла в опытах с интактными эритроцитами адреналин в концен-

традиях 10-10, 10-9 и 10-8 г/мл статистически значимо снижает число негемолизированных эритроцитов (ЧНЭ) соответственно до 84,4%, 87,2% и 87,9% от экспозиционного контроля (ЭК45), т.е. при 45-секундной экспозиции эритроцитов в ДВ без адренергических средств, а на фоне ницерголина и атенолола адреналин статистически значимо снижал ЧНЭ в концентрациях 10-10, 10-8 и 10-6 г/мл – соответственно до 85,9%, 80,9% и 81,8% от ЭК45. В опытах с интактными эритроцитами женщины, находящиеся в лютеиновой фазе цикла, адреналин ни в одной из концентраций не снижал ЧНЭ, а на фоне ницерголина и атенолола статистически значимо снижал ЧНЭ в концентрациях 10-10, 10-9, 10-7 и 10-6 г/мл соответственно до 87,6%, 85,2%, 86,7% и 82,1% от ЭК45. Все это говорит о том, что снижение ОРЭ под влиянием адреналина, судя по снижению ЧНЭ, происходит за счет активации популяции  $\beta$ 2-АР, которая в фолликулярную фазу цикла доминирует над популяцией  $\alpha$ -АР и  $\beta$ 1-АР, так как адреналин снижает ЧНЭ и в опытах с интактными эритроцитами, и на фоне ницерголина и атенолола, а в лютеиновую фазу, скорее всего, популяция  $\beta$ 2-АР не доминирует над популяцией  $\alpha$ 1-АР и  $\beta$ 1-АР, так как в опытах с интактными эритроцитами адреналин не снижает ЧНЭ.

При исследовании адренореактивности эритроцитов беременных женщин и рожениц установлено [24,26], что в I триместре (4-11 нед.) на интактных эритроцитах адреналин снижает ЧНЭ (статистически значимо в трех концентрациях - 10-10, 10-8 и 10-7 г/мл – соответственно до 82,2%, 84,5% и 82,9%), а на фоне ницерголина и атенолола он снижал ЧНЭ во всех пяти концентрациях, т.е. 10-10, .., 10-6 г/мл соответственно до 85,4%, 79,4%, 82,5%, 74,1% и 76,9% от ЭК45). Это указывает на то, что уже в I триместре беременности эффективность активации популяции  $\beta$ 2-АР выше, чем эффективность активации популяции  $\alpha$ -АР и  $\beta$ 1-АР. У женщин во II триместре (14-20 нед.) в опытах с интактными эритроцитами адреналин снижал ЧНЭ статистически значимо в трех концентрациях - 10-10, 10-9 и 10-8 г/мл (соответственно до 78,2%, 84,7% и 87,5% от ЭК45), а на фоне ницерголина и атенолола адреналин снижал ЧНЭ в четырех концентрациях - 10-10, 10-9, 10-7 и 10-6 г/мл (соответственно до 82,0%, 84,4%, 81,3% и 72,7% от ЭК45). Это означает, что во II триместре беременности (как и в I триместре) эффективность активации бета2-АР эритроцитов значительно выше эффективности активации альфа-АР и бета1-АР. У женщин в III триместре (27-38 нед.) адреналин в опытах с интактными эритроцитами статистически значимо снижал ЧНЭ лишь в концентрации 10-9 г/мл (до 84,9% от ЭК45), а в остальных концентрациях не влиял на ОРЭ, а на фоне ницерголина и атенолола адреналин достоверно снижал ЧНЭ во всех пяти концентрациях, т.е. 10-10-..., 10-6 г/мл (соответственно до 74,6%, 79,4%, 75,0%, 77,2% и 70,8% от ЭК45). Это означает, что в III триместре беременности эффективность активации  $\beta$ 2-АР, скорее всего, остается такой же, как в I и II триместре, в то время как эффективность активации  $\alpha$ -АР (и, возможно,  $\beta$ 1-АР) существенно возрастает. Поэтому доминирование эффективности активации  $\beta$ 2-АР существенно уменьша-

ется. У женщин в латентную фазу I периода срочных родов адреналин в опытах с интактными эритроцитами статистически значимо снижал ЧНЭ лишь в двух концентрациях - 10-7 и 10-6 г/мл (соответственно до 88,9% и 87,2% от ЭК45), а на фоне ницерголина и атенолола он статистически значимо снижал ОРЭ во всех пяти концентрациях - 10-10-..., 10-6 г/мл (соответственно до 67,1%, 65,6%, 67,2%, 67,4% и 66,3% от ЭК45). Это означает, что в родах эффективность активации  $\beta$ 2-АР не снижается, как предполагалось ранее [43], а остается такой же высокой как при беременности, но при этом существенно возрастает эффективность активации  $\alpha$ -АР и, вероятно,  $\beta$ 1-АР. У женщин с УПР (на сроке 21-36 нед.) в опытах с интактными эритроцитами адреналин не снижал ЧНЭ ни в одной концентрации. (10-10 ..., 10-6 г/мл), а на фоне ницерголина и атенолола статистически значимо снижал ЧНЭ лишь в концентрации 10-10 и 10-7. г/мл (соответственно до 85,3% и 80,6% от ЭК45). Это означает, что при УПР, с одной стороны, снижена эффективность активации  $\beta$ 2-АР эритроцитов, а с другой - уже повышена эффективность активации  $\alpha$ -АР и  $\beta$ 1-АР. Это указывает на то, что при УПР, действительно, снижается эффективность  $\beta$ -АРИМ, что и приводит к активации сократительной деятельности матки.

В целом, результаты наших исследований [20-26] позволяют заключить, что, судя по изменению адренореактивности эритроцитов, которую определяли по характеру влияния адреналина на ОРЭ в присутствии или при наличии ницерголина и атенолола, при неосложненном течении беременности эффективность активации  $\beta$ 2-АР возрастает уже в I триместре беременности и сохраняется на этом уровне во II и III триместрах беременности и в родах, а эффективность активации  $\alpha$ -АР сохраняется на низком уровне на протяжении почти всей беременности, но она существенно повышается в конце беременности (III триместр) и сохраняется высокой в родах. Результаты этих исследований согласуются с данными литературы об изменении числа  $\beta$ 2-АР и  $\alpha$ -АР в миометрии женщин при беременности [44-49] и указывают на важную функцию эстрогенов как предродовых активаторов экспрессии генов  $\alpha$ -АР в миоцитах матки. С этих позиций эстрогены можно рассматривать как важнейший фактор, снижающий эффективность влияния  $\beta$ -АРИМ на миометрий. Очевидно, что при УПР эффективность влияния  $\beta$ -АРИМ на миометрий снижена, что может быть связано с уменьшением эффективности взаимодействия прогестерона с его PRB-рецепторами. Результаты наших исследований позволяют также говорить о перспективности применения экзогенных сенсibilизаторов бета-АР, например, милдроната, при токолизе, проводимом с использованием бета-адреномиметиков типа гинипрала, так как в этом случае будет искусственно повышена эффективность активации  $\beta$ 2-АР, благодаря которым реализуется  $\beta$ -АРИМ. Мы также не исключаем, что при лечении УПР перспективно и применение блокатора  $\alpha$ -АР, например ницерголина, так как это усилит влияние  $\beta$ -АРИМ на сократительную активность миометрии.

Адренозависимая агрегация отмытых эритроцитов, индуцированная аллиановым голубым. Как известно, адреналин повышает агрегацию эритроцитов, находящихся в плазме крови [50], но вопрос о рецепторах, ответственных за этот эффект адреналина, остается открытым. В нашей лаборатории было предложено [27-30] оценивать адренореактивность эритроцитов небеременных и беременных женщин с помощью лазерного агрегометра (типа 230-LA НФП «Биола») по изменению скорости агрегации трехкратно отмытых эритроцитов, которую индуцировали витальным красителем аллиановым голубым (АГ) по методу Спасова А.А. и соавт. [51]. Было показано [27-30], что АГ, действительно, индуцирует в условиях физиологического раствора агрегацию отмытых эритроцитов небеременных и беременных (III триместр) женщин. При этом скорость агрегации эритроцитов у беременных женщин была выше, чем у небеременных. Адреналин в этих условиях не повышал, а, наоборот, дозозависимо (10-9 - 10-6 г/мл) снижал АГ-индуцированную агрегацию эритроцитов. Антиагрегантный эффект адреналина у беременных был такой же, как и у небеременных женщин. В опытах с эритроцитами беременных женщин было показано, что антиагрегантный эффект адреналина частично блокируется ницерголином (10-9-10-8 г/мл) и пропранололом (обзиданом, 10-9-10-8 г/мл). Это означает, что антиагрегантный эффект адреналина обусловлен активацией  $\alpha$ -АР и активацией  $\beta$ 2-АР. В то же время активация  $\beta$ 1-АР, вероятнее всего, препятствует антиагрегантному эффекту адреналина. Установлено также, что сами по себе адреноблокаторы - пропранолол (10-9 -10-6 г/мл) и ницерголин (10-9 -10-6 г/мл), подобно адреналину, проявляют антиагрегантный эффект, т.е. снижают АГ-индуцированную агрегацию эритроцитов. Антиагрегантный эффект обоих блокаторов возрастает при беременности. На основании этих данных был сделан вывод о том, что при неосложненном течении беременности в эритроцитах возрастает число всех видов адренорецепторов, т.е. не только  $\beta$ 2-АР, как постулируется концепцией  $\beta$ -АРИМ, но и  $\beta$ 1-АР, а также  $\alpha$ 1-АР и альфа2-АР. По этой причине антиагрегантный эффект адреналина у беременных остается таким же, как и у небеременных. Важно подчеркнуть, что в отличие от других, цитируемых выше авторов, изучавших адренореактивность эритроцитов небеременных и беременных женщин, все исследования АГ-индуцированной агрегации эритроцитов проводились на трижды отмытых эритроцитах в условиях их экспозиции в физиологическом растворе, а, следовательно, при отсутствии в среде эндогенных модуляторов адренореактивности, в том числе эндогенных сенсibilizаторов соответственно  $\beta$ -АР (ЭСБАР) и  $\alpha$ -АР (ЭСААР) и эндогенных блокаторов  $\beta$ -АР (ЭББАР) и  $\alpha$ -АР (ЭБААР).

Адренозависимая агглютинация эритроцитов. В 2008 году в нашей лаборатории была установлена способность адреналина изменять латентное время агглютинации эритроцитов мужчин и женщин с II, III или с IV группами крови (по системе ABO) при их смешивании с изогемагглютинирующей сывороткой I группы [31]. В

связи с этим было предложено оценивать адренореактивность эритроцитов по изменению времени начала агглютинации (ВНА), т.е. скорости агглютинации эритроцитов под влиянием адренергических средств, в том числе адреналина. В последующем было установлено [32-39], что ВНА снижается при активации  $\alpha$ 1-АР, но возрастает при активации  $\beta$ 2-АР, в то время как активация  $\alpha$ 2-АР и  $\beta$ 1-АР не влияет на этот показатель. Косвенно это говорит о том, что скорость агглютинации эритроцитов возрастает при активации  $\alpha$ 1-АР и снижается при активации  $\beta$ 2-АР. Поэтому результирующая реакция на адреналин и характер кривой «концентрация агониста АР – эффект, т.е. ВНА» зависит от доминирующей популяции АР в эритроцитах. В частности, при доминировании  $\alpha$ 1-АР ВНА эритроцитов при действии адреналина будет снижаться (а скорость агглютинации – возрастать), а при доминировании  $\beta$ 2-АР, наоборот, при действии адреналина ВНА будет возрастать (а скорость агглютинации – снижаться). Показано [32,34, 37,38], что трифлуоперазин (10–6 г/мл) как антагонист кальмодулина, хлорид бария (10–6 г/мл) как блокатор  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^{+}$ -каналов, а также индометацин (10–6 г/мл) как ингибитор циклооксигеназы и фосфолипазы А2 препятствуют способности адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов при активации  $\alpha$ 1-АР. Это позволяет считать, что данный эффект адреналина обусловлен повышением входа в эритроцит ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , активацией кальмодулина, циклооксигеназы, фосфолипазы А2 и выходом  $\text{K}^{+}$  из эритроцитов через  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые  $\text{K}^{+}$ -каналы. В итоге, эти все процессы, которые характерны и для эриптоза, изменяют свойства эритроцитов и тем самым повышают скорость агглютинации.

Исследования этим методом эритроцитов небеременных, беременных и рожавших женщин показали [32,35,36,39], что характер влияния адреналина на скорость агглютинации эритроцитов, в том числе и зависимость – «концентрация адреналина – эффект, т.е. ВНА эритроцитов» у женщин зависит от этапа репродуктивного процесса, а у беременных – от наличия угрозы преждевременных родов. В частности, у женщин в фолликулярную фазу менструального цикла адреналин в концентрациях 10-10-10-6 г/мл дозозависимо снижает ВНА агглютинации (соответственно до 86%, 78%, 76%, 72% и 73% от контроля), что указывает на доминирование эффективности активации альфа1-АР. У женщин в лютеиновую фазу цикла адреналин не влияет на ВНА (оно составило соответственно 104%, 102%, 102%, 105% и 108% от контроля), что указывает на относительное равенство популяции  $\alpha$ 1-АР и  $\beta$ 2-АР в эритроцитах и о повышении эффективности активации  $\beta$ 2-АР в эту фазу (т.е. под влиянием прогестерона). У женщин в I триместре беременности (5-12 нед.) адреналин, как и в лютеиновой фазе цикла, не изменял ВНА (оно составило соответственно 103%, 99%, 102%, 100% и 99% от контроля, а во II триместре (14-20 нед) адреналин статистически значимо повышал ВНА в концентрации 10-10 г/мл (до 109% от контроля), не изменяя в остальных концентрациях (103%, 102%, 101% и 101%), а в III триместре (28-37

нед.) адреналин статистически значимо повышал ВНА в концентрациях 10-10, 10-8, 10-7 и 10-6 г/мл (соответственно до 107%, 106%, 105% и 106% от контроля) и не изменял его лишь в концентрации 10-9 г/мл (102%). В латентную фазу I периода срочных (38-40 недель) родов адреналин во всех концентрациях (10-10 -10-6 г/мл) статистически значимо уменьшал ВНА (соответственно до 72%, 80%, 78%, 77% и 77% от контроля).. У женщин с УПР (27-35 нед.) адреналин в концентрациях 10-10 и 10-9 г/мл не влиял на ВНА эритроцитов (оно составило в обоих случаях 95%) и статистически значимо снижал его в концентрациях 10-8, 10-7 и 10-6 г/мл (соответственно до 91%, 86% и 88% от контроля). Все эти данные дают основание считать, что при беременности в эритроцитах, начиная уже с I триместра повышается эффективность активации  $\beta 2$ -АР (или снижается эффективность активации  $\alpha 1$ -АР) и эта ситуация сохраняется до III триместра, а в родах вновь становится доминирующей популяция  $\alpha 1$ -АР, что может быть обусловлено снижением эффективности активации  $\beta 2$ -АР и/или повышением эффективности  $\alpha 1$ -АР. Очевидно, что при УПР наблюдается ситуация, напоминающая родовый процесс, т.е. повышение эффективности активации  $\alpha 1$ -АР. Все эти изменения хорошо согласуются с преставлением о повышении при беременности влияния  $\beta$ -АРИМ на мнометрий, о предродовом снижении этого влияния и о подобных изменениях при УПР.

Учитывая относительную простоту оценки адrenomонозависимой агглютинации эритроцитов, полагаем, что этот метод может быть широко внедрен в клиническую практику с целью оценки состояния  $\beta$ -АРИМ, а также для других целей. Учитывая, что при использовании изогематглютинирующей сыворотки крови человека этот метод не позволяет оценивать адrenomонореактивность человека, имеющего I группу крови, в нашей лаборатории было предложено индуцировать агглютинацию эритроцитов резус -положительных людей с помощью изосероклонаТМ анти-D IgM, или анти-D IgM -реагента [52], а резус -отрицательных людей, как и эритроциты животных - с помощью фитогематглютининов, в том числе используя экстракт гороха в разведении 1:5 [53,54] или экстракт фасоли в разведении 1:50 [54]. Отметим, что при индукции агглютинации эритроцитов мужчин и женщин с помощью анти-D IgM -реагента, а также экстракта фасоли и экстракта гороха в нашей лаборатории был выявлен интересный феномен - время начала агглютинации (ВНА), индуцированной экстрактом фасоли или экстрактом гороха, зависит от пола ( у мужчин ВНА меньше, чем у женщин), а у женщин - оно зависит от этапа репродуктивного процесса. В частности, ВНА возрастает при беременности и, особенно в родах, но при УПР, которая не перешла в ПР, остается таким же, как у женщин с неосложненным течением беременности [54]. Так, при исследовании 6 групп ( по 10 человек), в том числе мужчин (доноров крови), беременных женщин (I, II и III триместры), рожениц ( I период родов) и женщин с УПР было установлено, что при индукции агглютинации эритроцитов гепаринизированной венозной крови с

помощью анти-D IgM -реагента ВНА составило соответственно (Ме, 25 и 75 центили) - 10 (9; 11) с, 17(13; 22) с, 11 (10; 17) с, 13,5 (12; 19) с и 14,5 (14; 17)с; при индукции экстрактом фасоли (1:50) соответственно 14 (12; 25) с, 18(15; 52)с, 21,5 (21; 33)с, 20,5 (18; 25) с, 35 (30; 41) с и 27,5 (26; 33), а при индукции экстрактом гороха (1:5) соответственно 47 (30; 86) с, 35 (22; 50) с, 73 (56;99) с, 70 (61; 100)с, 117 (107; 162) с и 56 (48; 75)с. Не исключено, что этот простой метод оценки ВНА эритроцитов при использовании фитогематглютининов может стать перспективным методом прогноза начала срочных родов и вероятности перехода УПР в преждевременные роды.

Адrenomонореактивность тромбоцитов как способ оценки состояния бета-АРИМ. В нашей лаборатории была предпринята попытка оценить состояние  $\beta$ -АРИМ по адrenomонореактивности тромбоцитов [55], которые, как известно [56], содержат адrenomонорецепторы. При использовании двух видов агрегометров - одноканального анализатора агрегации тромбоцитов AP21109 (НТЦ «Салар», Республика Беларусь) и двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов /счетчик 230LA (НПФ «Биола», Россия) с помощью методики Борна в модификации Габбасова 3.А и соавт.[57], было показано [55], что способность адреналина (10-6 г/мл) повышать агрегацию тромбоцитов у женщин во II и III триместрах беременности ниже, чем у небеременных женщин, а перед родами, вероятно, она восстанавливается до уровня, характерного для небеременных женщин. При исследовании природы изменения адrenomонореактивности тромбоцитов при беременности с использованием неселективного  $\alpha$ -адреноблокатора ницерголина (10-7 /мл), неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола (обзидана, 10-9 г/мл) и селективного  $\beta 1$ -адреноблокатора атенолола (10-6 г/мл). было показано [55], что тромбоциты содержат  $\beta 1$ -АР,  $\beta 2$ -АР и  $\alpha$ -АР, которые, как показано позже [56], представлены преимущественно  $\alpha 2$ -АР. Активация адреналином  $\alpha$ -АР и  $\beta 1$ -АР повышает агрегации тромбоцитов, а активация бета2-АР снижает ее. По мнению Ягвюкной Н.В. и соавт.[55], при беременности повышается эффективность активации  $\beta 2$ -АР, что и приводит к уменьшению способности адреналина повышать агрегацию тромбоцитов. Наклауне родов эффективность активации  $\beta 2$ -АР снижается, а эффективность активации  $\beta 1$ -АР и, возможно,  $\alpha$ -АР - возрастает, что приводит к восстановлению способности адреналина вызывать агрегацию тромбоцитов. Показано также, что характер влияния адреналина на агрегацию тромбоцитов у женщин с УПР был таким же, как и у женщин без УПР [55]. Таким образом, авторам не удалось обнаружить изменение эффективности активации  $\alpha$ -АР и  $\beta$ -АР при УПР. В то же время в этих исследованиях установили, что триптофан (10-7 г/мл) как сенсибилизатор  $\beta 2$ -АР повышает эффективность активации  $\beta 2$ -АР тромбоцитов адреналином и тем самым снижает способность адреналина повышать агрегацию тромбоцитов. Это указывает на перспективность использования аналогов ЭСБАР, включая, например, милдронат, для профилактики и терапии гиперагрегационных процессов, наблюдаемые при преэклампсии. Согласно данным

Ягвкиной Н.В. и соавт.[55], способность адреналина повышать агрегацию тромбоцитов существенно увеличена при преэклампсии, что объясняется снижением эффективности активации  $\beta 2$ -АР и ростом эффективности активации  $\beta 1$ -АР. В целом, результаты исследования [55] подтверждают концепцию о существовании  $\beta$ -АРИМ и ее роли в ингибировании сократительной деятельности матки (СДМ) при беременности. В то же время при исследовании аднерореактивности тромбоцитов не удалось выявить снижение эффективности активации  $\beta 2$ -АР при УПР, как это постулируется концепцией о  $\beta$ -АРИМ.

## Заключение

Природа изменения аднерореактивности эритроцитов и тромбоцитов. Все методы оценки аднерореактивности эритроцитов, которые мы приводили выше, в том числе метод аднерозависимой СОЭ [9-13], метод аднерозависимой осмотической резистентности эритроцитов, или ОРЭ [16-26], метод аднерозависимой индуцированной алциановым голубым агрегации эритроцитов [27-30] и метод аднерозависимой агглютинации эритроцитов [31-39], говорят об изменении аднерореактивности эритроцитов при беременности, в том числе о повышении эффективности активации  $\beta 2$ -АР и/или о снижении эффективности активации  $\alpha$ -АР, в частности,  $\alpha 1$ -АР. Это коррелирует с изменением эффективности активации  $\beta 2$ -АР и  $\alpha$ -АР в миометрии, как и предсказывает концепция о  $\beta$ -АРИМ. Подобные изменения происходят и в тромбоцитах [55]. Возникает вопрос - каким образом безядерный эритроцит, циркулирующий в крови после выхода из костного мозга в течение 100-120 дней, т.е. почти 30% от длительности беременности, отражает изменения эффективности активации  $\beta$ -АР и  $\alpha$ -АР в миометрии? Конечно, мы не исключаем, что какая-то часть эритроцитов выходит из костного мозга с измененной экспрессией генов этих рецепторов. Но все-таки основная масса эритроцитов циркулирует уже после изменений гормонального фона. Мы полагаем, что изменение аднерореактивности циркулирующих в крови эритроцитов, во первых, происходит за счет изменения синтеза  $\alpha$ -АР и  $\beta$ -АР в эритроцитах во время их роста и развития в эритроцитарных островках костного мозга, а во вторых, вероятно, за счет того, что в эритроцитах появляются факторы, меняющие эффективность активации.  $\alpha$ -АР и  $\beta$ -АР. В частности, мы полагаем, что на протяжении менструального цикла, при беременности и в родах меняется содержание находящихся в плазме крови эндогенных модуляторов  $\alpha$ -АР,  $\beta 1$ -АР и  $\beta 2$ -АР, в том числе эндогенных сенсбиллизаторов (ЭСБАР, ЭССАР) и эндогенных блокаторов (ЭББАР, ЭБААР) соответствующих рецепторов, а следовательно, и меняется их содержание внутри мембраны эритроцита или на его поверхности. Это и приводит к изменению эффективности активации соответствующих рецепторов. Так как эти же модуляторы могут встраиваться и в мембраны миоцитов матки, то это означает, что эритроциты являются своеобразными индикаторами аднерореактивности миометрия. Эти же аргументы можно привести и для объяснения изменения

аднерореактивности тромбоцитов, которые, как известно, являются осколками мегакариоцитов. Тот факт, что триптофан повышает эффективность активации  $\beta 2$ -АР тромбоцитов [55], указывает на реальность предлагаемого объяснения. Возникает также вопрос - имеет ли физиологическое значение изменение аднерореактивности эритроцитов для самих этих клеток, основная функция которых - транспорт кислорода и углекислого газа. Мы не исключаем такой возможности. Во-первых, повышение эффективности активации  $\beta 2$ -АР эритроцитов может повысить возможность этим клеткам транспортировать кислород и углекислый газ. Во-вторых, повышение эффективности активации  $\beta 2$ -АР эритроцитов, наблюдаемое при беременности, вероятно, повышает возможность ускорить процесс вхождения воды в эритроцит. Тем самым, адреналин, активируя  $\beta 2$ -АР, приобретает способность регулировать трансмембранный транспорт воды в эритроцитах и, следовательно, регулировать соотношение между объемом эритроцитов и объемом плазмы. Повышение эффективности активации  $\beta 2$ -АР тромбоцитов при беременности, вероятно, создает условия для предотвращения агрегации эритроцитов при стрессовых ситуациях, т.е. также является физиологически целесообразным приобретением в процессе адаптации к беременности. В целом, можно заключить, что доминирование эффективности активации  $\beta 2$ -АР при беременности над эффективностью активации  $\alpha$ -АР или  $\beta 1$ -АР является важным следствием приобретения еще одного адапционного механизма в процессе эволюции живого. ■

*Циркин В.И. д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»; Анисимов К.Ю. к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»; Хлыбова С.В. д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»; Дмитриева С.Л. к.м.н., заведующая послеродовым отделением Кировского клинического областного перинатального центра; Братухина О.А. к.м.н., заведующая отделением патологии беременности Кировского клинического областного перинатального центра; Попова В.С. - врач ОПБ Кировского клинического областного перинатального центра; заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования Кировской государственной медицинской академии; Зайцева О.О. к.б.н., научный сотрудник лаборатории криофизиологии крови Института физиологии Коми научного центра УрО РАН; Худяков А.Н. - к.б.н., научный сотрудник лаборатории криофизиологии крови Института физиологии Коми научного центра УрО РАН; Шушканова Е.Г. - к.б.н., доцент кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета. Автор, ответственный за переписку- Анисимов К.Ю., Екатеринбург 620100 ул.Большакова 13-165, т.89126445280, e-mail: kuanisimov@mail.ru*



## Литература:

1. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Хлыбова С.В. Бета-адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. – 2014, - № 4. – С. 5-14.
2. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. - М. Медицина, 2003.- 160 с.
3. Минеев В.Н., Лалаева Т.М. Поверхностная архитектура и цитоскелет эритроцитов и их модуляция адренергическими агентами при бронхиальной астме // Терапевтический архив.- 2004.-Т.76, №3. - С. 12-17
4. Адамян Л.В., Смольникова Т.Ю., Длусская И.Г., Стрюк Р.И., Ляшко Е.С., Бейлин А.Л., Мискин С.В., Герасимов А.Н., Брагинская С.Г. Метод оценки адренореактивности организма ( $\beta$ -АРМ) у беременных для прогнозирования течения родов // Проблемы репродукции.- 2006, № 1.- С.91-97.
5. Стаселович Л. Ю., Лазуренко В. В., Мерцалова О. В.. Роль некоторых иммунологических и гуморальных факторов в прогнозировании перенашивания беременности. //Международный медицинский журнал.-2008,№ 2. - С.65-69.
6. Николаева И.С., Помаскин И.Н.. Адренозависимая А-СОЭ у небеременных женщин и в динамике развития неосложненной беременности// Вестник РГМУ.-2011. № 2. С. 28-31.
7. Николаева И.С., Медведев Б.И., Помаскин И.Н.. Изменение адренореактивности эритроцитов под воздействием милдроната //Вестник ЮРГУ. Сер. «Образование, здравоохранение, физическая культура».-2011.- № 39 (256). С. 113-116.
8. Николаева И.С. Адренореактивность эритроцитов периферической крови при угрожающих преждевременных родах //Автореф....к.м.н.- Челябинск, ЧГМА. 2012.- 23 с.
9. Гусева Е.В., Дворянский С.А., Циркин В. И. □-Адренореактивность эритроцитов женщин при нормальных и осложненных родах //Акушерство и гинекология. - 1998. - №.4. - С. 17-22
10. Колобова Е.В., Дворянский С.А., Циркин В.И. Оценка □-адренореактивности эритроцитов у рожавших женщин // Физиология человека. -1998. –Т. 24, № 3. - С. 134-142.
11. Колобова Е.В., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Оценка □-адренореактивности эритроцитов по скорости их оседания на фоне адренергических средств // Доклады РАН – 1998.-Т.358, № 5. - С. 695-698
12. Колобова Е.В., Дворянский С.А., Циркин В.И. Способ оценки адренореактивности эритроцитов беременных женщин по изменению скорости оседания эритроцитов на фоне их блокады  $\beta$ -адренорецепторов (определение  $\beta$ -адренозависимой СОЭ.// Патент на изобретение Ru № 2120632 С1 от 20.10.98. Опубликовано. Бюл. № 29, 1998.
13. Бабин А.П., Трошкина, Н.А. Гусева Е.В. Влияние альфа- и бета-адренергических средств на скорость оседания эритроцитов беременных женщин // Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике: Тез. докл. V молодежной научной конференции ИФ Коми НЦ УрО РАН., Сыктывкар, 2006. - С. 108-110.
14. Бушкова Е.Н., Безмельцева О. М., Марьяна А.В. Влияние окситоцина, ацетилхолина и адреналина на скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин и рожениц // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Матер. VII всерос. молодежной научной конф. Киров: ВятГГУ, 2015.- С. 23-27.
15. Филимонова М.С., Безмельцева О. М. Способность прогестерона и эстрогенов изменять скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин и рожениц// Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Матер. VII Всерос. молодежной научной конф. Киров: ВятГГУ, 2015. С 155-159 .
16. Бабин А.П., Циркин В.И., Дворянский С.А., Гусева Е.В., Трошкина Н.А. Влияние адренергических средств на осмотическую резистентность эритроцитов беременных женщин //Актуальные проблемы трансфизиологии и клинической медицины: Сб. научных трудов.- Киров: КНИИ ГПИК, 2005.- С. 307-311.
17. Бабин А.П., Дворянский С.А., Циркин В.И., Трошкина Н.А., Гусева Е.В., Круть И.Ю., Костяев А.А. Изменение осмотической резистентности и адренореактивности эритроцитов у женщин при беременности //Гемореология в микро- и макроциркуляции: Материалы международной конференции, Ярославль, 2005. - С. 196.
18. Бабин А.П., Трошкина Н.А., Циркин В.И., Дворянский С.А., Гусева Е.В. Оценка альфа- и бета-адренореактивности эритроцитов человека по изменению их осмотической резистентности под влиянием адренергических средств //Артериальная гипертензия.- 2006. –Т.12. – С. 7-8.
19. Бабин А.П., Трошкина Н.А., Влияние триптофана на осмотическую резистентность эритроцитов человека //Человек и его здоровье: Тез. IX Всерос. медико-биологической конф. молодых исследователей.- СПб.:СПГУ, 2006.- С. 29-30.
20. 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. - С. 108-112.
21. Крысова А.В., Куншин А.А., Циркин В.И. Половые особенности осмотической резистентности эритроцитов человека, выявляемые при экспозиции эритроцитов в дистиллированной воде //Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.- 2011.- № 2 (2). – С. 266 -272.
  22. Крысова А.В., Куншин А.А., Циркин В.И. Роль альфа- и бета-адренорецепторов в реализации способности адреналина изменять осмотическую резистентность эритроцитов небеременных женщин // Вятский медицинский вестник. – 2011. - № 3-4. – С. 8-13.
  23. Крысова А.В., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Куншин А.А., Тарлава М.Г., Норина С.П. Адренореактивность и осмотическая резистентность эритроцитов женщин при физиологически протекающей беременности и при наличии угрозы преждевременных родов //Вятский медицинский вестник.- 2012, № 1.- С. 19-26.
  24. Крысова А.В., Ноздрачев А.Д., Куншин А.А., Циркин В.И. Влияние блокаторов альфа- и бета-адренорецепторов на способность адреналина изменять осмотическую резистентность эритроцитов беременных женщин //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. (биология). 2013.- выпуск 1. – С. 55.-69.
  25. Циркин В.И. Крысова А.В., Куншин А.А., Способ оценки осмотической резистентности эритроцитов //Патент на изобретение № 2419792 от 27.05. 2011. на заявку № № 2009145267 /17(064541) от 07.12.2009.
  26. Циркин В.И., Крысова А.И. Способ оценки альфа и бета2- адренореактивности эритроцитов человека по изменению их осмотической резистентности под влиянием адреналина и адреноблокаторов //Патент на изобретение № 2493565 от 20.09. 2013. на заявку № 2011134138 от 12.08. 2011.
  27. Трошкина Н.А., Циркин В.И., Дворянский С.А., Ивашкина Е.П. Оценка адренореактивности эритроцитов небеременных и беременных женщин с физиологически протекающей и осложненной гестозом беременностью //Пермский медицинский журнал. Приложение. «Проблемы репродуктивного здоровья и безопасное материнство».- 2007.-Т. XXIV, № 1-2.- С. 140-145.
  28. Трошкина-Долгушина Н.А., Дворянский С.А., Циркин В.И. Значение оценки агрегации эритроцитов в диагностике и определении степени тяжести гестоза // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. Выпуск 15.- Красноярск, 2008.- С. 158-163.
  29. Долгушина Н.А., Дворянский С.А., Циркин В.И. Методы изучения агрегационной способности эритроцитов // Вятский медицинский вестник.- 2008.- № 3-4.- С. 59-67.
  30. Долгушина Н.А. Морфофункциональное состояние эритроцитов при физиологически протекающей и осложненной гестозом беременности .- Киров, КОГУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», 2009. - 190 с
  31. Циркин В.И., Громова М.А., Колчина Д.А., Михайлова В.И., Плясунова Я.К. Оценка адренореактивности эритроцитов, основанная на способности адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов // Фундаментальные исследования.- 2008 . - № 7. – С. 59 – 60.
  32. 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.- Т. 451, № 4.- С. 464-467.
  33. Стрельникова А.И. и соавт, 2011; Стрельникова А.И., Циркин В.И., Гуляева С.Ф. Влияние геомагнитных возмущений на адreno- и холинореактивность эритроцитов человека //CardioСоматика.- 2011, № 4. – С. 76-79.
  34. Володченко А.И., Циркин В.И., Костяев А.А. Механизм влияния адреналина на скорость агглютинации эритроцитов человека //Ярославский педагогический вестник.-2012.- № 2. Т. III (Естественные науки).- С. 80-85.
  35. 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.- Т. 13, № 6. – С. 10-15.
  36. Володченко А.И., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л. Адренореактивность эритроцитов, определяемая по их адренозависимой агглютинации, у женщин на различных этапах репродуктивного процесса // Вятский медицинский вестник.- 2013. №1.- С. 25-31.
  37. Володченко А.И., Циркин В.И. Влияние пропранолола, гистидина и триметилгидразиния пропионата на способность адреналина изменять скорость агглютинации эритроцитов человека //Бюл. эксп. мед. и биологии. -2014, Т. 157, № 5. – С. 609-613.
  38. Володченко А.И., Циркин В.И., Костяев А.А. Механизм изменения скорости агглютинации эритроцитов человека под влиянием адреналина //Физиология человека. 2014.-Т.40, № 1.- С. 1-8.
  39. Циркин В.И., Володченко А.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Братухина О.А. Адreno- и М-холинореактивность эритроцитов женщин на протяжении репродуктивного процесса //Вестник САФУ. Серия «Медико-биологические науки».- 2014. № 2. – С. 78- 90.
  40. Соминский В.Н., Окунь К.В. Повышение осмотической резистентности эритроцитов крови под влиянием пропранолола //Лабораторное дело.-1981.- №9.-С. 525-527.
  41. Parpart A., Lorenz P., Parpart E., Gregg J., Chase A. The osmotic resistance (fragility) of human red cells. //J. Clin Invest. 1947 – V. 26, №4. –P.636-640.
  42. Меньшиков В.В (ред.) Лабораторные методы ис-

- следования в клинике.- М.: Медицина, 1987.- С. 119-120.
43. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). - Киров, 1997. - 270 с.
44. Hayashida D., Leung R., Goldfein A., Roberts J. Human myometrial adrenergic receptors: identification of the  $\alpha$ -adrenergic receptor by 3H dihydroalprenolol binding // Amer. J. Obst. Gynecol.- 1982.- V. 142, № 4.- P. 389-393.
45. Jacobs M., Hayashida D., Roberts J. Human myometrial adrenergic receptors during pregnancy: identification of the alpha-adrenergic receptor by 3H dihydroergocryptine binding // Amer. J. Obst. Gynecol.- 1985.- V. 152, № 6, pt 1.- P. 680-684.
46. Bottari S., VoKaer A., Kaiver E., Lescaimier J., Vauquelin G. Regulation of alpha- and beta-adrenergic receptor subclasses by gonadal steroids in human myometrium // Acta Physiol. Hung.- 1985.- V. 65, № 3.- P. 335-346.
47. Falkay G., Kovacs L. Characterization of beta-adrenergic receptors in human myometrium and placenta // Acta Physiol. Hung. 1985.- V. 65, № .- P. 491-495.
48. Berg G., Andersson K., Ryden G. Alpha-adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol.- 1986.- V. 154, № 3.- P. 601-606.
49. Dattel B., Lam F., Roberts J. Failure to demonstrate decrease b-adrenergic receptor concentration or decrease against efficacy in term or preterm human parturition // Amer. J. Obstet. Gynec. - 1986.- V. 154, № 2. - P. 450-456.
50. Муравьев А.В., Якусевич В.В., Чопоров С.В. Анализ изменений агрегации эритроцитов под влиянием фармакологических препаратов: in vivo исследование // Геморезология в микро- и макроциркуляции: Мат. межд. конф.- Ярославль, 2005. - С. 190.
51. Спасов А.А., Островский О.В., Дегтярев А.Н, Кучерявенко А.Ф. Изучение агрегации эритроцитов на лазерном агрегометре // Клиническая лабораторная диагностика.- 2000. - № 5. - С.21-23.
52. Безмельцева О. М. Влияние серотонина на скорость агглютинации эритроцитов, индуцированной анти-D IgM-реагентом, у беременных женщин, рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Матер. VII всерос. молодежной научной конф.- Киров: ВятГГУ, 2015.- С. 14-18.
53. 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. - С. 77-80.
54. Марьяна А.В. Время начала агглютинации эритроцитов человека, индуцированной изосероклоном anti-D IgM и фитогемагглютининами фасоли и гороха // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Матер. VII всерос. молодежной научной конф. - Киров: ВятГГУ, 2015 С 95-99.
55. Яговкина Н.В., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А, Ивашкина Е.П. Спонтанная агрегация тромбоцитов при физиологической и осложненной гестозом беременности // Нижегородский медицинский журнал - 2006.- № 6 - С.104-107.
56. Xiang Y . Adrenoreceptors, platelet reactivity and clopidogrel resistance // Thromb Haemost. 2008; V.100, № 5.- P.729-730.
57. Габбасов З.А., Гаврилов И.Ю., Позин Е.Я. и др. Исследование спонтанной и индуцированной малыми дозами индукторов агрегации тромбоцитов //Клин. лаборат. диагностика. - 1997. - № 5. - С. 21-22.