

ОЦЕНКА СЕРОТОНИНОРЕАКТИВНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РОЖЕНИЦ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ВРЕМЕНИ НАЧАЛА АГГЛЮТИНАЦИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ ИЛИ ФИТОГЕМАГГЛЮТИНИНОМ ФАСОЛИ, И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА

О.М. Безмельцева^{1,2}, В.И. Циркин^{2,3}, С.А. Дмитриева⁴, О.А. Братухина⁴, Т.В. Черепанова⁵,

¹ФГБОУН «Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН», г. Сыктывкар,

²ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров,

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,

⁴КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»,

⁵КОГБУЗ КГБ № 9 «Женская консультация», г. Киров

Безмельцева Оксана Михайловна – e-mail: oksana_bezmeltseva@mail.ru

Дата поступления
18.08.2017

Провели сравнительную оценку серотонинореактивности эритроцитов беременных и рожаящих женщин, а также женщин с угрозой преждевременных родов (УПР) по характеру изменения скорости их агглютинации, индуцируемой либо моноклональными антителами (изосероклон™ анти-D IgM), либо фитогемагглютинином из семян фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L.) (ФГАф) под влиянием серотонина (10^{-8} – 10^{-4} г/мл), а также изучили влияние дидрогестерона (10^{-5} г/мл) на серотонинореактивность эритроцитов указанных групп женщин при агглютинации, индуцированной ФГАф. Установлено, что эритроциты беременных женщин обладают способностью реагировать на серотонин снижением времени начала агглютинации, но выраженность этой способности, т. е. серотонинореактивность, зависит от этапа репродуктивного процесса и вида индуктора агглютинации. Дидрогестерон негеномно повышает эффективность активации серотониновых рецепторов у беременных во II и III триместрах и у рожениц и снижает ее у женщин с УПР.

Ключевые слова: эритроциты, серотонин, серотониновые рецепторы, дидрогестерон, фитогемагглютинин, агглютинация, беременность, роды.

We conducted a comparative evaluation serotoninoreactivity erythrocytes pregnant women giving birth, as well as women with risk of preterm birth by nature of their agglutination speed change induced or monoclonal antibodies (izoseroklon™ anti-D IgM), or phytohemagglutinin common bean seeds (*Phaseolus vulgaris* L.) (PHAb) under the influence of serotonin (10^{-8} – 10^{-4} g/ml), and examined the effects of dydrogesterone (10^{-5} g/ml) on erythrocytes serotoninoreactivity said groups of women with agglutination induced PHAb. It was found that red blood cells of pregnant women have the ability to respond to serotonin decrease start time of agglutination, but the accuracy of this ability, i.e. serotoninoreactivity depends on the stage of the reproductive process and the type of agglutination inducer. Dydrogesterone nongenomally increases the efficiency of serotonin receptor activation in pregnant women in the II and III trimester and in parturient women and reduces it in women with the threat of premature birth.

Key words: erythrocyte, serotonin, serotonin receptors, dydrogesterone, phytohemagglutinin, agglutination, pregnancy, labour.

Введение

В организме человека и животных серотонин синтезируется во многих клетках, в том числе в клетках эндометрия [1], в кучевых клетках фолликула [1], в плаценте [2, 3], а также в клетках эмбриона и плода [1]. Вопрос о содержании серотонина в крови при беременности и в родах остается открытым. Показано, что к концу беременности миометрий женщин приобретает высокую чувствительность к серотонину [4, 5]. Косвенно это говорит о том, что у женщин перед родами происходит экспрессия серотониновых рецепторов. Однако вопрос о видах серотониновых рецепторов, среди которых различают семь основных типов (5-HT-1... 5-HT-7 рецепторы) с подтипами, а всего – 14 разновидностей рецепторов [6, 7], в отношении миометрия человека и животных остается открытым. В целом полагают, что серотонин наряду с окситоцином участвует в индукции и поддержании родовой деятельности у женщин [4, 5, 8], а его введение оказалось эффективным при слабости родовой деятельности [4, 8]. Все это указывает на необходимость дальнейшего изучения вопроса о роли серотонина в индукции

родов и в поддержании родовой деятельности у женщин в норме и при угрозе преждевременных родов (УПР). В этом аспекте интерес представляет вопрос об изменении серотонинореактивности эритроцитов у женщин при беременности и в родах, а также у женщин с УПР, так как предполагается, что хемореактивность эритроцитов может отражать состояние системы регуляции сократительной деятельности матки (СДМ) [9–13]. В настоящее время предложен метод оценки хемореактивности эритроцитов, основанный на изменении скорости агглютинации эритроцитов, показателем чего является время начала агглютинации (ВНА) при условии ее индукции сывороточными поликлональными антителами, либо моноклональными антителами (МА) или фитогемагглютинином (ФГА), например, ФГА из семян фасоли обыкновенной или из семян гороха посевного [9–13].

Цель работы: провести сравнительную оценку серотонинореактивности эритроцитов беременных и рожаящих женщин, а также женщин с УПР по характеру изменения скорости их агглютинации, индуцируемой либо МА

(изосероклон™ анти-D IgM), либо фитогемагглютинином из семян фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L.) (ФГАф) под влиянием серотонина (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} г/мл), а также изучить влияние дидрогестерона (10^{-6} г/мл) на серотонинореактивность эритроцитов указанных групп женщин при агглютинации, индуцированной ФГАф.

Материал и методы

Проведено три серии опытов. В сериях 1 и 2 исследовали влияние серотонина (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) на ВНА эритроцитов при индукции агглютинации МА (серия 1) или ФГАф (серия 2). В серии 3, которая являлась продолжением серии 2, оценивали влияние дидрогестерона (10^{-6} г/мл) и смеси дидрогестерона (10^{-6} г/мл) с серотонином (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) на ВНА в условиях индукции агглютинации с помощью ФГАф.

Во всех трех сериях исследовали гепаринизированную венозную кровь женщин в I, II и III триместрах неосложненной беременности, кровь рожениц (I период родов) и женщин с УПР, находящихся в отделении патологии беременности. В каждой группе было по 10 женщин. Всего исследовано 100 женщин. Кровь получали с личного согласия исследуемых в женской консультации № 9 г. Кирова и в Кировском областном клиническом перинатальном центре. Для этого использовали вакуумные пробирки для забора венозной крови с Na-гепарином объемом 6 мл. У всех пациенток по аналогии с методикой определения

адренореактивности эритроцитов [14, 15, 16] или окситоцинореактивности [17] определяли серотонинореактивность по изменению ВНА под влиянием серотонина (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) в сравнении с действием раствора Кребса, на котором готовился серотонин (контроль).

В серии 1 агглютинацию эритроцитов у резус-положительных женщин проводили с использованием изосероклона™ анти-D IgM, или анти-D IgM-реагента (производство «МеДиКлон», С.-Петербург), а у резус-отрицательных женщин со II, III, IV группами крови агглютинацию индуцировали цоликлоном анти-AB (производство ООО «Гематолог», Москва). В сериях 2 и 3 агглютинацию эритроцитов индуцировали солевым экстрактом, содержащим фитогемагглютинин фасоли обыкновенной. Экстракт готовили на основе раствора Кребса из семян фасоли [18, 19]. Семена фасоли подвергали измельчению, затем, согласно методике [18, 19], 1 г навески семян разводили в 50 мл раствора Кребса и помещали в бытовую холодильник (при 4°C) как минимум на 1 сутки. Экстракт после фильтрования использовали в течение 1–3 дней. Указанное выше соотношение (1:50) было определено нами в предварительных экспериментах, в которых мы пытались достичь времени начала агглютинации в пределах не менее 20 с и не более 100 с, т. е. оптимальной для восприятия исследователем. Раствор Кребса имел состав (мМ): NaCl – 136; KCl – 4,7; CaCl₂ – 2,52; MgCl₂ – 1,2; KH₂PO₄ – 0,6; NaHCO₃ – 4,7; глюкоза – 11; pH – 7,4.

ТАБЛИЦА 1.

Время начала агглютинации эритроцитов, индуцированной МА или ФГАф, у женщин I, II и III триместра беременности, женщин с УПР и рожениц (медиана, 25-й и 75-й процентиля) в присутствии раствора Кребса (контроль), серотонина (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) (в % от контроля), а также серотонина совместно дидрогестероном (10^{-6} г/мл) (в % от контроля)

Концентрация веществ	Группы исследуемых				
	Беременные I триместр	Беременные II триместр	Беременные III триместр	УПР	Роды
Серия 1 (индукция МА)					
Кребс, с	16,0 (14,0; 19,0)	11,5 (9,5; 17,5)	11,0 (10,5; 15,5)	10,0 ¹ (7,5; 12,5)	11,01 (9,0; 13,0)
СТ 10^{-8} г/мл	86,5* (80,0; 90,5)	97,0 (80,0; 115,0)	81,0 (74,0; 118,0)	84,0 (64,5; 115,0)	78,5* (75,0; 105,0)
СТ 10^{-7} г/мл	80,5* (77,5; 89,0)	90,5 (87,0; 109,5)	80,5* (73,0; 104,5)	93,0 (65,0; 118,5)	86,5* (78,5; 96,5)
СТ 10^{-6} г/мл	82,5* (79,0; 96,5)	97,0 (92,0; 117,0)	96,5 (74,0; 119,0)	89,0 (76,0; 116,5)	100,0 (85,0; 110,5)
СТ 10^{-5} г/мл	85,5 (80,0; 100,0)	98,5 (89,5; 121,0)	92,0 (74,0; 105,0)	91,5 (76,0; 116,5)	100,0 (96,5; 114,0)
СТ 10^{-4} г/мл	85,5 (75,0; 119,5)	111,0 (98,0; 122,0)	87,0* (80,0; 90,5)	87,0 (79,0; 126,5)	108,0 (100,0; 121,0)
Серия 2 (индукция ФГАф)					
Кребс, с	78,5 (75,25; 99)	98 (91,25; 101,5)	83 (70,5; 91,25)	89,5 (82; 98)	91 (81,25; 104,5)
СТ 10^{-8} г/мл	100 (89,75; 113)	100,5 (84,5; 108,25)	85 (72,75; 98)	76,5 (69,5; 100,75)	97 (80,25; 100,25)
СТ 10^{-7} г/мл	104 (102,25; 112)	99,5 (93,5; 119)	95 (89,75; 102,5)	89,5 (76,25; 103)	100 (92,75; 107)
СТ 10^{-6} г/мл	96 (90; 107,75)	83 (76,5; 99,25)	82,5 (73,5; 93,25)	76* (73,75; 95,25)	99,5 (95,25; 116,75)
СТ 10^{-5} г/мл	101 (96,25; 111,25)	97 (88,75; 102,75)	91 (87,5; 100,75)	100,5 (95,25; 104,75)	100 (90,25; 118,25)
СТ 10^{-4} г/мл	117 (89,75; 123,5)	91 (86; 96,5)	91,5 (68,25; 114)	93,5 (84,75; 98)	91 (80,75; 110)
Серия 3 (индукция ФГАф, смесь с дидрогестероном 10^{-6} г/мл)					
Дг 10^{-6} г/мл	111 (94,5; 138,5)	102,5 (96,25; 115,5)	99 (81,25; 110,5)	96,5 (92,75; 121,5)	90,5 (81; 101,5)
СТ 10^{-8} г/мл	100,5 (91,25; 110,5)	80 (75,5; 106,75)	80* (72,25; 91)	89,5 (78,25; 100,75)	80,5* (70,5; 90)
СТ 10^{-7} г/мл	101 (94; 107,5)	97 (92,5; 112,5)	91* (76,75; 92,75)	99,5 (81,25; 115,5)	101,5 (89,5; 106)
СТ 10^{-6} г/мл	97,5 (85,25; 103,5)	86,5* (72,5; 93,75)	86,5* (77,25; 99,25)	88,5 (69,5; 104,5)	82,5 (63; 101,75)
СТ 10^{-5} г/мл	99,5 (93; 109)	96 (91,5; 100,75)	91,5* (81; 96,75)	96,5 (83; 113,5)	89,5* (75,75; 101,25)
СТ 10^{-4} г/мл	97,5 (89,25; 109,5)	84,5 (80,5; 103,75)	87 (76,25; 106,25)	96,5 (87,25; 113,5)	99,5 (81; 105)

Примечание: * – различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию Уилкоксона. ¹ – различия с беременными I триместра статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни. МА – моноклональные антитела. ФГАф – фитогемагглютинин фасоли. УПР – угроза преждевременных родов.

Конкретная реализация исследования заключалась в том, что на плоскость с помощью стеклянных глазных пипеток наносили три капли: 1) каплю гепаринизированной крови, 2) каплю раствора Кребса (контроль) или каплю исследуемого вещества (опыт), в том числе серотонина в одной из исследуемых концентраций, либо дидрогестерона (10^{-6} г/мл), либо их смеси, 3) каплю индуктора агглютинации. Затем смешивали стеклянной палочкой первую и вторую капли, а через 10 секунд к ним примешивали третью каплю, т. е. индуктор агглютинации, и с этого момента определяли ВНА эритроцитов по появлению ее первых визуальных признаков.

В работе использовали серотонина гидрохлорид (SIGMA) и водорастворимый аналог дидрогестерона (препарат Дюфастон фирмы Abbott, Нидерланды; 10^{-6} г/мл), которые разводили на растворе Кребса указанного выше состава.

Хотя во многих группах распределение вариантов, судя по критерию Шапиро-Уилка, было близко к нормальному, но из-за небольшого числа наблюдений результаты исследования выражали в виде медианы, а также 25-го и 75-го перцентилей, а различия с контролем оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона, используемому, как известно [20], для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В серии 1 установлено (таблицы 1 и 2), что фоновое время начала агглютинации (ФВНА_{МА}) эритроцитов, т. е. в условиях раствора Кребса, в группах 1–5 варьировало от 7 до 23 с (различия групп 4 и 5 с группой 1 статистически значимы). Серотонин статистически значимо снижал ВНА у беременных в I триместре (10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл), у беременных в III триместре (10^{-7} и 10^{-4} г/мл) и у рожениц (10^{-8} , 10^{-7} г/мл).

В серии 2 установлено (таблицы 1 и 2), что фоновое время начала агглютинации эритроцитов (ФВНА_{ФГАФ}), т. е. в условиях раствора Кребса, в группах 1–5 варьировало от 78 до 98 с, но межгрупповые различия были статистически незначимы. Такое существенное различие между ФВНА_{МА} и ФВНА_{ФГАФ}, вероятно, обусловлено различием в природе индуктора и его концентрации. Серотонин (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) статистически значимо снижал ВНА только у женщин с УПР (10^{-6} г/мл). Т. е. результаты оценки серотонинореактивности эритроцитов, проведенной при

индукции агглютинации с помощью ФГАФ, существенно отличаются от подобной оценки, проводимой при индукции агглютинации с помощью МА, хотя характер изменений ВНА был в обоих случаях одинаковым – в том и другом случае серотонин вызвал снижение ВНА. Выявленные различия, с нашей точки зрения, могут быть связаны с тем, что при индукции агглютинации МА или ФГАФ оценивается результат активации разных видов серотониновых рецепторов [6, 7]. Поэтому нужны дополнительные исследования с использованием антагонистов соответствующих изоформ серотониновых рецепторов.

В серии 3 показано, что во всех пяти группах дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не оказывает существенного влияния на ФВНА_{ФГАФ}. Смесь серотонина и дидрогестерона не вызвала статистически значимого снижения ВНА у женщин в I триместре, но вызвала статистически значимое снижение ВНА у беременных во II триместре (10^{-6} г/мл), у беременных в III триместре (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл) и у рожениц (10^{-8} , 10^{-5} г/мл), хотя сам по себе серотонин, как мы уже указывали выше, вызывал статистически значимое снижение лишь у женщин с УПР. Следовательно, дидрогестерон не влияет на эффективность активации серотониновых рецепторов у женщин в I триместре, но повышает ее у женщин во II и III триместрах и у рожениц. Так как эффект прогестерона проявлялся сравнительно быстро, то мы расцениваем его как негеномный эффект, реализуемый за счет активации мембранных рецепторов прогестерона. При беременности такой негеномный эффект прогестерона может приводить к индукции преждевременных родов, поэтому его наличие имеет отрицательное значение для вынашивания плода. Наличие же негеномного эффекта прогестерона в конце беременности и в родах, наоборот, имеет положительное значение, так как способствует участию серотонина в индукции родов и в поддержании родовой деятельности. Вероятно, высокий уровень прогестерона в родах у женщин и является одним из механизмов формирования адекватной родовой деятельности.

Выводы

1. Эритроциты беременных женщин обладают способностью реагировать на серотонин снижением времени начала агглютинации, или ВНА (повышением скорости начала агглютинации), т. е. они обладают серотонинореактивностью.

ТАБЛИЦА 2.

Изменение времени начала агглютинации эритроцитов при действии серотонина, вызванной разными индукторами

		Серия			
		1	2	3	4
Индуктор		МА	ФГАФ	ФГАФ	ФГАФ
Исследуемые вещества		Серотонин (10^{-8} – 10^{-4} г/мл)	Серотонин (10^{-8} – 10^{-4} г/мл)	Серотонин (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) + Дидрогестерон (10^{-6} г/мл)	Дидрогестерон (10^{-6} г/мл)
Группы исследуемых	Беременные I триместр	▼ 10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6}	—	—	—
	Беременные II триместр	—	—	▼ 10^{-6}	—
	Беременные III триместр	▼ 10^{-7} ; 10^{-4}	—	▼ 10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	—
	УПР	—	▼ 10^{-6}	—	—
	Роды	▼ 10^{-8} ; 10^{-7}	—	▼ 10^{-8} ; 10^{-5}	—

Примечание: МА – моноклональные антитела; ФГАФ – фитогемагглютинин фасоли; ▼ – снижение ВНА; — изменений нет.

2. Серотонинореактивность эритроцитов, т. е. эффективность активации серотониновых рецепторов, зависит от этапа репродуктивного процесса и вида индуктора агглютинации. Если индуктором агглютинации являются МА (анти-D, либо анти-A или анти-B), то серотонин статистически снижает ВНА у беременных I и III триместра и у рожениц, не влияя при этом на беременных II триместра и у женщин с УПР. Если индукция агглютинации вызывалась фитогемагглютинином из семян фасоли (ФГАФ), то серотонин статистически значимо снижал ВНА лишь у женщин с УПР. Это означает, что использование ФГАФ оптимально для диагностики УПР и оценки вероятности ее перехода в ПР (при наличии положительного теста на серотонин вероятность такого события минимальна).

3. Водорастворимый аналог прогестерона — дидрогестерон (Дюфастон, 10^{-6} г/мл) сам по себе не вызывает изменения ВНА_{ФГАФ} у эритроцитов беременных, рожениц и женщин с УПР, но существенно повышает (негеномно) эффективность активации серотониновых рецепторов у беременных во II и III триместрах и у рожениц и блокирует (негеномно) эффективность активации серотониновых рецепторов у женщин с УПР. Эти данные подтверждают целесообразность применения Дюфастона у женщин с УПР и указывают на физиологическую роль высокого уровня прогестерона при срочных родах как фактора, поддерживающего СДМ на оптимальном уровне за счет негеномного повышения эффективности активации рецепторов утеростимуляторов, в том числе серотонина.

Авторы выражают благодарность Е.Н. Бушковой — физиологу кафедры биологии и методики обучения биологии ВятГУ, и И.В. Обориной — медицинскому работнику женской консультации КОГБУЗ КГБ № 9, за помощь в работе.

ЛИТЕРАТУРА

- Dubé F., Amireault P. Local serotonergic signaling in mammalian follicles, oocytes and early embryos. *Life Sci.* 2007. Vol. 81. № 25-26. P. 1627-1637.
- Iwasaki S., Nakazawa K., Sakai J., Kometani K., Iwashita M. et al. Melatonin as a local regulator of human placental function. *J Pineal Res.* 2005. Vol. 39. № 3. P. 261-265.
- Velasquez J., Goeden N., Bonnin A. Placental serotonin: implications for the developmental effects of SSRIs and maternal depression. *Front Cell Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 47.
- Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997. 270 с.
Tsirkin V.I., Dvoyanskiy S.A. Sokratitel'naya deyatelnost matki (mekhanizmy regul'yatsii). Kirov. 1997. 270 s.
- Cordeaux Y., Pasupathy D., Bacon J., Charnock-Jones D.S., Smith G.C. Characterization of serotonin receptors in pregnant human myometrium. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009. Vol. 328. № 3. P. 682-691.
- Celada P., Bortolozzi A., Artigas F. Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs.* 2013. Vol. 27. № 9. P. 703-716.
- Gellynck E., Heynink K., Andressen K., Haegeman G., Levy F., Vanhoenacker P., Van Craenenbroeck K. The serotonin 5-HT₇ receptors: two decades of research. *Exp Brain Res.* 2013. Vol. 230. № 4. P. 555-568.
- Курский М.Д., Бакшеев Н.С. Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев: Наукова думка, 1974. 296 с.
Kurskiy M.D., Bakshiev N.S. Biohimicheskie osnovy mehanizma deystviya serotoninina. Kiev: Naukova dumka, 1974. 296 s.
- Циркин В.И., Марьина А.В., Костяев А.А., Братухина О.А., Дмитриева С.Л. Фоновое время начала агглютинации эритроцитов человека в зависимости от индуктора агглютинации и этапа репродуктивного процесса у женщин. *Российский физиологический журнал.* 2017. № 4. С. 469-481.
Tsirkin V.I., Mar'ina A.V., Kostyaev A.A., Bratuhina O.A., Dmitrieva S.L. Fonovoe vremya nachala agglutinatsii eritrocitov cheloveka v zavisimosti ot induktora agglutinatsii i etapa reproduktivnogo processa u zhenshin. Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal. 2017. № 4. S. 469-481.
- Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В. Фоновые и БАВ-вызванные изменения функционального состояния эритроцитов у женщин как индикаторы угрозы преждевременных родов (часть 1). *Журнал медико-биологических исследований.* 2017. Т. 5. № 1. С. 48-62.
Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.Yu., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Khlybova S.V. Fonovye i bav-vizvannye izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya eritrocitov u zhenshin kak indikatora ugrozi prezhdevremennih rodov (chast' 1). Zhurnal mediko-biologicheskikh issled. 2017. T. 5. № 1. S. 48-62.
- Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В. Фоновые и БАВ-вызванные изменения функционального состояния эритроцитов у женщин как индикаторы угрозы преждевременных родов (часть 2). *Журнал медико-биологических исследований.* 2017. Т. 5. № 2. С. 21-36.
Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.Yu., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Khlybova S.V. Fonovye i bav-vizvannye izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya eritrocitov u zhenshin kak indikatora ugrozi prezhdevremennih rodov (chast' 2). Zhurnal mediko-biologicheskikh issled. 2017. T. 5. № 2. S. 21-36.
- Циркин В.И., Анисимов А.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В., Шушканова Е.Г., Марьина А.В., Безмельцева О.М. Перспективы изучения агглютинации эритроцитов, индуцированной лектинами, для диагностики преждевременных родов. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2017. № 1. С. 83-104.
Tsirkin V.I., Anisimov A.Yu., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Khlybova S.V., Shushkanova E.G., Mar'ina A.V., Bezmel'tseva O.M. Perspektivi izucheniya agglutinatsii eritrocitov, inducirovannoy lektinami, dlya diagnostiki prezhdevremennih rodov. Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki. 2017. № 1. S. 83-104.
- Циркин В.И., Марьина А.В., Костяев А.А., Братухина О.А., Дмитриева С.Л. и др. Адреналин-модулированное время начала агглютинации эритроцитов человека в зависимости от индуктора агглютинации, пола и этапа репродуктивного процесса у женщин. *Медицинский альманах.* 2016. № 5 (45). С. 67-71.
Tsirkin V.I., Mar'ina A.V., Kostyaev A.A., Bratuhina O.A., Dmitrieva S.L. i dr. Adrenalin-modulirovannoe vremya nachala agglutinatsii eritrocitov cheloveka v zavisimosti ot induktora agglutinatsii, pola i etapa reproduktivnogo processa u zhenshin. Medicinskiy almanakh. 2016. № 5 (45). S. 67-71.
- Володченко А.И., Циркин В.И., Костяев А.А. Механизм изменения скорости агглютинации эритроцитов человека под влиянием адреналина. *Физиология человека.* 2014. Т. 40. № 2. С. 67-74.
Vlodchenko A.I., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. Mehanizm ismeneniya skorosti agglutinatsii eritrotsitov cheloveka pod vliyaniem adrenalina. Phiziologiya cheloveka. 2014. T. 40. № 2. S. 67-74.
- 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.
Vlodchenko A.I., Tsirkin V.I., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L. Ismenenie skorosti adrenozavisimoy agglutinatsii eritrotsitov u zhenshin na razlichnykh etapah reproduktivnogo protsesssa. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2013. T. 13. № 6. S. 10-15.
- Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Володченко А.И. Механизм повышения скорости агглютинации эритроцитов человека под влиянием адрена-

лина и его связь с эритроцитозом // Доклады Академии наук. 2013. Т. 451. № 4. С. 464-467.

Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Volodchenko A.I. Mehanizm povysheniya skorosti agglutinatsii eritrotsitov cheloveka pod vliyaniem adrenalina i ego svyaz s eritropoezom // Doklady akademii nauk. 2013. T. 451. № 4. S. 464-467.

17. Безмельцева О.М., Махнева А.И., Шушканова Е.Г., Циркин В.И., Черепанова Т.В. и др. Влияние окситоцина на скорость агглютинации эритроцитов человека, индуцированной изогемагглютинирующей сывороткой. Медицинский альманах. 2014. № 5. С. 71-74.

Bezmeltseva O.M., Makhnyova A.I., Shushkanova E.G., Tsirkin V.I., Cherepanova T.V. i dr. Vliyaniye oxytotsina na skorost agglutinatii eritrotsitov. Meditsinskiy almanah. 2014. № 5. S. 71-74.

18. Марьяна А.В. Время начала агглютинации эритроцитов человека, индуцированной изосероклоном анти-D IgM и фитогемагглютинидами фасоли и гороха. Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов. 2015. С. 95-99.

Mar'ina A.V. Vremya nachala agglutinatsii eritrocitov cheloveka, inducirovannoy izoseroklonom anti-D IgM i fitogemagglutininami fasoli i goroha. Voprosi fundamentalnoy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov. 2015. S. 95-99.

19. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.

Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika / Per. s angl. M.: Praktika, 1999. 459 s.



УДК: 618.2:612.111.19:612.821

Код специальности ВАК: 03.03.01; 14.01.01

ГИСТАМИНОРЕАКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РОЖЕНИЦ, ОПРЕДЕЛЯЕМАЯ ПО СКОРОСТИ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ, И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА

Е.Э. Душина¹, Е.Н. Бушкова¹, С.Л. Дмитриева², О.А. Братухина², Т.В. Черепанова³, В.И. Циркин^{1,4},

¹ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров,

²КОГБУЗ КГБ № 9 «Женская консультация», г. Киров,

³КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»,

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Душина Елена Эдуардовна – e-mail: Dushina_Yelena@mail.ru

Дата поступления
18.08.2017

Провели сравнительную оценку гистаминореактивности эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных и рожаящих женщин, а также женщин с УПР по характеру изменения скорости оседания эритроцитов, а также изучили влияние дидрогестерона (10^{-6} г/мл) на гистаминореактивность эритроцитов указанных групп женщин. Показано, что дидрогестерон способен модулировать эффективность активации гистаминовых рецепторов, в том числе повышать реакцию эритроцитов на низкие концентрации гистамина у беременных в III триместре и снижать ее у женщин с УПР и у рожениц. Гистаминореактивность эритроцитов меняется на протяжении репродуктивного цикла (возрастает при УПР и в родах). Также обнаружена взаимосвязь между уровнем СОЭ и чувствительностью эритроцитов к дидрогестерону (чем выше СОЭ, тем выше прогестеронореактивность) и связь между реакцией эритроцитов на гистамин и прогестерон (эритроциты, снижающие СОЭ под влиянием дидрогестерона, способны снижать СОЭ и под влиянием гистамина). Получены первые доказательства способности гистамина повышать негеномные эффекты прогестерона, в частности усиливать СОЭ-снижающий эффект прогестерона.

Ключевые слова: эритроциты, скорость оседания, гистамин, дидрогестерон, беременность, угроза преждевременных родов.

We performed a comparative evaluation of the histamine reactivity of erythrocytes of heparinized venous blood of pregnant and delivering women, as well as of women with threat of premature labor in the nature of the change in erythrocyte sedimentation rate, and also studied the effect of dydrogesterone (10^{-6} g/ml) on the histamine reactivity of the erythrocytes of these groups of women. It is shown that dydrogesterone is capable of modulating the efficiency of activation of histamine receptors, such as more reaction erythrocytes at low histamine concentrations in pregnant women in the III trimester and lower it in women with RVP and childbirth, gistamin reaktivty erythrocytes change throughout the reproductive cycle (increases in RVP and Childbirth). Also found a relationship between levels of erythrocyte sedimentation rate and sensitivity to dydrogesterone (higher ESR, the higher progesterone reaktivty) and the relationship between erythrocytes response to histamine and progesterone (erythrocytes, reducing ESR under the influence of progesterone, capable of reducing the ESR and under the influence of histamine). We obtained the first evidence of histamine nongenomic ability to increase the effects of progesterone, in particular strengthen the ESR-reducing effect of progesterone.

Key words: erythrocytes, sedimentation rate, histamine, dydrogesterone, pregnancy, the threat of premature labor.

Сокращения:

ГТ – гистамин,

СОЭ – скорость оседания эритроцитов,

УПР – угроза преждевременных родов.